Aus der Abteilung für Klinische Immunologie und
Asthma-Poliklinik im Rudolf-Virchow-Krankenhaus
der Freien Universität Berlin

Leiter : Prof. Dr. med G. Kunkel

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ERHOLUNGSPHASE DER HYPOPHYSEN - NEBENNIERENRINDEN - ACHSE UNTER ENTZUG ODER REDUKTION SYSTEMISCH WIRKSAMER KORTIKOSTEROIDE BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHEM ASTHMA BRONCHIALE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen Meister
aus Bad Homburg

Berlin 1977

Aus der Abteilung für Klinische Immunologie und
Asthma-Poliklinik im Rudolf-Virchow-Krankenhaus
der Freien Universität Berlin

Leiter : Prof. Dr.med G. Kunkel

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ERHOLUNGSPHASE DER HYPOPHYSEN - NEBENNIERENRINDEN - ACHSE UNTER ENTZUG ODER REDUKTION SYSTEMISCH WIRKSAMER KORTIKOSTEROIDE BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHEM ASTHMA BRONCHIALE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen Meister
aus Bad Homburg

Berlin 1977

Referent : Prof. Dr. med G. Kunkel

Korreferent : Prof. Dr. Neumann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 14. Dezember 1977

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	5
1.1.	Physiologie der Hypophysen - Nebennierenrinden - Achse	5
1.2.	Nebenwirkungen der langdauernden Steroidtherapie	7
1.3.	Problemstellung	9
2.	Patientengut - Untersuchungsgang - Methoden	11
2.1.	Patientengut	11
2.2.	Untersuchungsgang	11
2.3.	Methoden	12
2.3.1.	Der ACTH - Stimulationskurztest	12
2.3.2.	Die Bestimmung des Plasma - Cortisols	13
2.3.3.	Statistische Tests	14
2.3.4.	Neuverteilung, deskriptive Analyse	16
3.	Ergebnisse	18
3.1.	Verlauf der Steroidreduktion	18
3.1.1.	Verlauf innerhalb der einzelnen Dosis-Kollektive	19
3.1.2.	Verlauf innerhalb der einzelnen % - Reduktions - Kollektive	20
3.2.	Statistische Auswertung der Dosiskollektive	23

3.2.1.	Zeitlicher Verlauf der Meßergebnisse innerhalb der einzelnen Kollektive	23
3.2.1.1.	Basalwerte	23
3.2.1.2.	ACTH - Testwerte	26
3.2.2.	Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven zu den jeweiligen Zeitpunkten	31
3.2.2.1.	Basalwerte	31
3.2.2.2.	ACTH - Testwerte	32
3.2.3.	Ergebnisse der Korrelationstests	35
3.3.	Auswertung der Werte der % - Reduktionskollektive	36
3.3.1.	Zeitlicher Verlauf innerhalb der Kollektive	36
3.3.1.1.	Verlauf der Basalwerte	36
3.3.1.2.	Zeitlicher Verlauf der ACTH - Testwerte	39
3.3.2.	Unterschiede zwischen den Kollektiven zu den jeweiligen Zeitpunkten	43
3.3.2.1.	Basalwerte	43
3.3.2.2.	ACTH - Testwerte	45
4.	Besprechung der Ergebnisse	47
5.	Zusammenfassung	59
6.	Tabellen, Anhang	61
7.	Literaturverzeichnis	98
	Dank	105
	Lebenslauf	106

1. EINLEITUNG

Patienten mit chronisch-reversiblen obstruktiven Ventilationsstörungen waren bislang oft über längere Zeit, manchmal lebenslänglich auf eine systemische Kortikosteroidbehandlung angewiesen. Die systemische Anwendung von Steroiden ist jedoch mit erheblichen Risiken verbunden; dem therapeutischen Effekt steht eine Vielzahl von ernsten Nebenwirkungen gegenüber.
Eine Eliminierung dieser unerwünschten Kortikoid-wirkungen in der Asthma-Therapie ist ohne Einbuße an therapeutischer Wirksamkeit erst durch die Einführung überwiegend lokal wirksamer, inhalierbarer Kortikosteroide in greifbare Nähe gerückt.
Die Probleme der Umstellung bislang steroid-bedürftiger Asthmatiker auf eine Inhalationstherapie ergeben sich aus Art und Schwere der Ventilations-störung und den therapiebedingten Störungen der Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrinden - Achse.

1.1. Physiologie der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Der Hypophysenvorderlappen und die Nebennierenrinde sind Bestandteile eines physiologisch - biochemischen Regelkreises zur Steuerung der Produktion und Sekretion der in der Nebennierenrinde (NNR) gebildeten Mineralokortikoide, Glukokortikoide und Sexualhormone.

Die Produktion der NNR-Hormone erfolgt unter dem Einfluß des Adrenocorticotrophen Hormons (ACTH).. Dabei handelt es sich um ein Polypeptid, bestehend aus 39 Aminosäuren (Molgewicht 4550), das von den basophilen und großen chromophoben Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildet wird.

Über das Blut gelangt das ACTH zur Nebenniere, wo es außer der Stimulation der Steroidsynthese das Gewicht der Nebennieren reguliert; ohne ACTH atrophieren die Nebennierenrinden, bei erhöhter ACTH-sekretion kommt es zur Hyperplasie (z.B . Cushing-Syndrom bei HVL - Adenom).

Außerdem bewirkt ACTH eine deutliche Lipolyse im Fettgewebe, sowie eine verstärkte Pigmentation, was wahrscheinlich mit einer Sequenz von 13 Aminosäuren zu tun hat, die ACTH mit dem Melanozyten-stimulierenden Hormon (MSH) gemeinsam hat.

Die ACTH - Sekretion des Hypophysenvorderlappens wird durch den corticotropin - releasing factor (CRF), einem Peptidhormon aus der Gegend des Hypothalamus gesteuert. Der CRF erreicht über den Pfortader - Kreislauf des Hypophysenstiels den Hypophysenvorderlappen. Die Sekretionsrate des CRF wiederum wird durch die Cortisol - Plasma - Konzentration im Sinne eines "negativen Feedback mit variabler Einstellung" (WITTERMANN et al.) bestimmt, d.h., eine erhöhte CRF - Produktion bewirkt über eine verstärkte ACTH - Sekretion eine vermehrte Cortisol - Produktion. Der dadurch erhöhte Cortisol - Plasma - Spiegel hemmt wiederum die CRF - Produktion. Außerdem besteht noch eine Rückkopplung zwischen CRF und ACTH.

Zentralnervöse Faktoren haben ebenfalls Einfluß auf die CRF - Sekretion. Sie bewirken nicht nur einen bei jedem Gesunden zu beobachtenden Tagesrhythmus der CRF - ACTH - Cortisol - Sekretion (Maximum am Morgen, Minimum am späten Abend), sondern sind auch verantwortlich für die gesteigerte Sekretion der NNR - Steroide bei Streß und außergewöhnlichen Belastungen.

1.2. Nebenwirkungen der langdauernden Steroidtherapie

Seit der Einführung der Glukokortikoide in die Behandlung verschiedenster Organerkrankungen sind für den Therapeuten die Risiken dieser Behandlung gegenüber dem therapeutischen Nutzen ständig zu überprüfen. Bei einer Langzeittherapie, wie sie beim chronischen Asthma bronchiale oft erforderlich ist, stehen nicht nur die aktuellen Nebenwirkungen wie iatrogener Morbus Cushing, Osteoporose, Ulcus pepticum, Diabetes mellitus, Psychosen und Wachstumsstörungen im Kindesalter im Vordergrund, sondern auch die latente oder manifeste Nebennierenrindeninsuffizienz nach Reduktion oder Unterbrechung einer langdauernden Steroidtherapie.

Die exogene Zufuhr von Kortikosteroiden bewirkt nämlich über den Feedback - Mechanismus eine Hemmung der endogenen ACTH - und sekundär der Cortisol - Sekretion in den Nebennieren. Es handelt sich dabei um eine äußerst empfindlich reagierende und innerhalb von Minuten eintretende funktionelle Störung, die nach kurzfristiger exogener Steroidzufuhr schnell völlig reversibel ist (JAMES et al.). Im allgemeinen kann jedoch davon

ausgegangen werden, daß eine Tagesdosis von 5 mg Prednisolon - Äquivalenz und mehr bei einer Gabe von über 3 Monaten bei mehr als 50 % der Patienten eine wochen - bis monatelang dauernde NNR - Insuffizienz verursacht (GRABNER). Bei niedrigeren Dosen nimmt die Frequenz entsprechend ab (STAUB and RATCLIFFE). Die Ursache für die weiterbestehende Suppression, auch nach Absetzen des Steroids, kann einmal in einer Reduktion der endogenen ACTH - Sekretion (KYLE et al., HOLUB et al.) oder in einer NNR - Atrophie mit fehlender Ansprechbarkeit auf ACTH gesehen werden (MEAKIN et al., CHRISTY et al.). Entsprechende histopathologische Befunde sowohl für die Hypophyse als auch für die Nebennierenrinde sind mitgeteilt worden (BENNET, BETHGE).
Ob und wann sich diese morphologischen Veränderungen unter dem Einfluß einer langdauernden Steroidtherapie tatsächlich einstellen, scheint nicht nur von der Höhe der Erhaltungsdosis, sondern auch ganz wesentlich von der Verteilung der Kortikoidzufuhr im Verlauf des Tages abzuhängen. Die Applikation der Steroide nur am Morgen oder nur jeden zweiten Tag morgens (alternierende Therapie) bietet gegenüber der Therapie mit über den Tag verteilten Dosen ein weitaus geringeres Risiko (BETHGE). Die spärlichen bisher vorliegenden Untersuchungen lassen erkennen, daß es nach Absetzen der Kortikosteroide erst nach 2 bis 5 Monaten zu einem überschießenden Anstieg der ACTH - Sekretion kommt und erst nach etwa 9 Monaten eine normale endogene Cortisol - Produktion bei gleichzeitiger Normalisierung des ACTH - Spiegels einsetzt (GRABER et al.). In Einzelfällen kann auch eine Störung der ACTH - Sekretion ganz im Vordergrund stehen (CARREON et al.), eine signifikante Abhängigkeit dieses Verhaltens von

der Krankheitsdauer sowie der Steroiddosis ließ sich bislang nicht nachweisen (ALLANDER).
Erschwert wird die Beurteilung dieser Ergebnisse in diesen Fällen nicht nur durch die sogenannten "bursts" innerhalb des Tag - und Nachtrhythmus, negative Feedback - Mechanismen und Streßsituationen, sondern auch durch Faktoren wie Alter, Geschlecht, Grundkrankheit und iatrogene Verschiedenheiten infolge der Modalitäten der Steroidtherapie (Einnahmedauer, Höhe der Erhaltungsdosis, Struktur und genaue Wirkungsweise des verwendeten Steroids). Die Interpretation muß also vorsichtig unter Berücksichtigung dieser multifaktoriellen Einflüsse vorgenommen werden.

1.3. Problemstellung

Seit Einführung überwiegend lokal wirksamer inhalierbarer Kortikosteroide in die Therapie des Asthma bronchiale haben die aufgezeigten Fragen aktuelle Bedeutung erlangt, da es in einem großen Prozentsatz der Fälle gelingt, die systemische Steroidzufuhr zu unterbrechen oder zu reduzieren (BROWN et al., CAMERON et al., CHATTERJEE et al., ERIKSON et al., STAUD et al., DEBELIC und VIRCHOW, KUNKEL et al., SHABOURY and WILLIAMS, ARORA and MAHER-LOUGHNAN, WILLIAMS and MAHER-LOUGHNAN), wobei zu betonen ist, daß eine systemische Wirkung der verwendbaren Steroide (Betamethason-Valerat, Beclomethasondipropionat) in therapeutischen Dosen nicht vorliegt (STAUD et al., MYGIND, BUISSERET, WESTON, FRIEDMAN and FREARS, SPARKES, HARRIS et al., KUZEMKO et al.). Diese Untersuchungen sind jedoch nicht

ganz unwidersprochen geblieben (MESSERLI et al.). Die Erholungsphase des gesamten Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrinden - Systems ist in diesem Zusammenhang nur in wenigen Fällen untersucht worden (ARORA and MAHER-LOUGHNAN, WILLIAMS and MAHER-LOUGHNAN). Die vorgelegten Fälle lassen eine Erholung zu normaler Ansprechbarkeit auf ACTH - Stimulation innerhalb 2 bis 3 Monaten annehmen; jedoch fehlen bislang größere Kollektive, sowie die Einbeziehung von Patienten, die nicht voll substituiert werden konnten.

Die hier vorgelegte Arbeit hat zum Ziel, an einem großen, gut durchuntersuchten Patientenkollektiv unter Berücksichtigung klinischer, allergologischer, ätiologischer und therapeutischer Kriterien die Erholungsphase der Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrinden - Achse zu untersuchen.

Die Steroidreduktion in dieser Langzeitstudie wurde durch die Umstellung der Probanden auf eine Inhalationstherapie mit einem neuen inhalierbaren Steroid (Fluocortin Butylester = FCB) ermöglicht, für das bis zu Inhalationsdosen von 5'x 2 mg/d (10 mg/d) keine systemischen Wirkungen nachgewiesen werden konnten (WENDT).

2. PATIENTENGUT - UNTERSUCHUNGSGANG - METHODEN

2.1. Patientengut

Insgesamt wurden 36 Patienten mit chronisch - reversiblen obstruktiven Ventilationsstörungen untersucht, darunter waren 22 Frauen und 14 Männer im Alter zwischen 35 und 71 Jahren ($\bar{x}$ = 56 Jahre). Die Erkrankungsdauer betrug zwischen 1 Jahr und 35 Jahren ($\bar{x}$ = 13,8 Jahre). Asthma bronchiale vom allergischen Typ fand sich bei 12 Patienten, gemischt infektiv - allergisches bei 17, infektives Asthma bei 7 Patienten. Die Einzelangaben über die Patienten sind in Tab. I zusammengefaßt. (siehe Anhang)

2.2. Untersuchungsgang

Der Beobachtungszeitraum betrug zwischen 19 und 49 Wochen ($\bar{x}$ = 33,5 Wochen). Nach einer Vorbeobachtungsperiode von 4 Wochen wurde die Basalsekretion des Cortisols im Plasma gemessen und die Therapie mit Fluocortin Butylester eingeleitet, d.h., alle Patienten inhalierten ab diesem Zeitpunkt täglich 4 x 2 mg FCB mit einem speziell entwickelten Inhalator (Spirolator). Außerdem wurde von diesem Zeitpunkt ab bei den 27 steroidbedürftigen Patienten (Steroideinnahmedauer $\bar{x}$ = 6,15 Jahre) die Reduktion systemisch wirksamer Steroide langsam eingeleitet. Dies geschah ambulant von Woche zu Woche unter Überwachung des klinischen Befundes. Die individuell angepaßte Begleitmedikation (Bronchosekretolytika, Dinatriumchromoglykat, Digitalis) wurde über die gesamte Versuchsdauer

hinweg konstant beibehalten. Die Patienten führten ein Verlaufsprotokoll mit täglicher Kontrolle des peak - flow, der Bronchodilatator - Inhalationsfrequenz, sowie mit Angaben über Atemnot, Belastungsdyspnoe, Niesen, Husten, Auswurf, Beklemmung und Schlafstörungen. Diese Kriterien wurden nach Häufigkeit, Schwere und Beschaffenheit auf einer Skala von 0 - 10 mit ansteigenden Schweregraden protokolliert. Die systemisch wirksame Steroiddosis wurde nur bei Konstantbleiben oder einer Besserung dieser Werte reduziert; zeigten sich bei Reduktionsversuchen klinisch deutliche Verschlechterungen wurde nicht weiter reduziert bzw. die Dosis wieder heraufgesetzt.

An Laboruntersuchungen wurden durchgeführt :
Zu Beginn der Studie, sowie nach 4, 8, 12, 16, 20, 26 und 32 Wochen die Bestimmung der basalen Cortisolsekretion, dazu wurden zusätzlich nach 8, 20, 26 und 32 Wochen ACTH - Stimulationstests (TETRACOSACTRIN - Test) durchgeführt.

2.3. Methoden

2.3.1. Der ACTH - Stimulationskurztest

Die Untersuchung wurde am nüchternen Patienten zwischen 8.00 und 8.30 Uhr begonnen. Die letzte Einnahme systemisch wirksamer Steroide erfolgte spätestens 24 Stunden vorher. Nach Abnahme des Basalwertes in heparinisierte Plastikröhrchen über eine in die Cubitalvene eingelegte Verweilkanüle wurden sofort 0,25 mg SYNACTHEN intramuskulär appliziert. Nach 30 und 60 Minuten wurde erneut Blut entnommen. Die Proben

wurden sofort 20 Minuten bei 3000 Umdrehungen/min zentrifugiert, das Plasma wurde danach abgehoben und bei - 20 ^{o} C eingefroren. Die Cortisolbestimmung erfolgte später, wenn genügend Proben zur Untersuchung gesammelt waren.

2.3.2. Die Bestimmung des Plasma - Cortisols

Der Plasma - Cortisol - Spiegel wurde mit der folgenden Methode radioimmunologisch bestimmt :
Die Plasmaproteine in den Patientenproben wurden durch Erhitzen in Boratpufferlösung denaturiert. Danach wurden vorbereitete Standardlösungen und die Proben in mit Kaninchen - Anti - Cortisol - Serum beschichtete Reagenzröhrchen eingefüllt und nach 10 - minütiger Inkubation wurde Jod - 125 - Cortisolderivatlösung hinzugefügt. Danach wurde 45 Minuten bei 37 ^{o} C inkubiert. Anschließend wurde nach Entfernen der Flüssigkeit jedes Röhrchen zweimal mit Pufferlösung gewaschen. Die getrockneten Röhrchen wurden dann in einem Gamma - Zähler eine Minute lang gezählt. Zur Berechnung der Cortisolkonzentrationen in den Patientenproben wurde eine Standardkurve angelegt. Die CPM (Zählimpulse/min) für jede Standardlösung wurden gegen die Konzentration in ug/100 ml auf halblogarithmischem Papier aufgetragen. Das Analysenergebnis der Patientenproben erhielt man dann durch Ablesen der Cortisolkonzentration von dem Punkt der Standardkurve, die den gemessenen Zählimpulsen der Patientenprobe entsprach. Zur Erhöhung der Sicherheit und Genauigkeit wurden alle Standardanalysen und Patientenanalysen als Doppelbestimmungen durchgeführt. Die gemessenen Werte wurden nach Angaben von SPAETHE, OTTO et al. bzw. BETHGE et al. beurteilt.

2.3.3. Statistische Tests

Für die statistische Analyse wurden die Patienten in 4 Dosiskollektive unter dem Aspekt der aktuellen Steroiderhaltungsdosis zu Beginn der Untersuchung eingeteilt. Kollektiv 1 umfaßte alle Patienten ohne vorausgegangene Steroidtherapie (Kontrollgruppe), Kollektiv 2 Patienten unter Langzeitbehandlung (> 1 Jahr) mit ≥ 5 ≤ 7,5 mg Prednisolon Äquivalenz Erhaltungsdosis, Kollektiv 3 Patienten unter Langzeitbehandlung mit Erhaltungsdosen von ≥ 7,5 ≤ 10 mg Prednisolon-Äquivalenz, Kollektiv 4 enthielt alle Patienten unter Langzeitbehandlung mit mehr als 10 mg Prednisolon-Äquivalenz Erhaltungsdosis (s.a. Tab. II/1-4).

Getrennt für jedes Kollektiv wurde der zeitliche Verlauf der Basalsekretion mit dem FRIEDMAN - Test mit anschließendem paarweisen Vergleich nach WILCOXON & WILCOX analysiert. Auf Grund fehlender Einzelwerte konnten bei diesem Test nur die Basalwerte zu Versuchsbeginn, sowie nach 4, 20, 26 und 32 Wochen verwendet werden. Die ACTH - Testergebnisse nach 20 und 32 Wochen wurden mit Hilfe des WILCOXON - Tests analysiert.

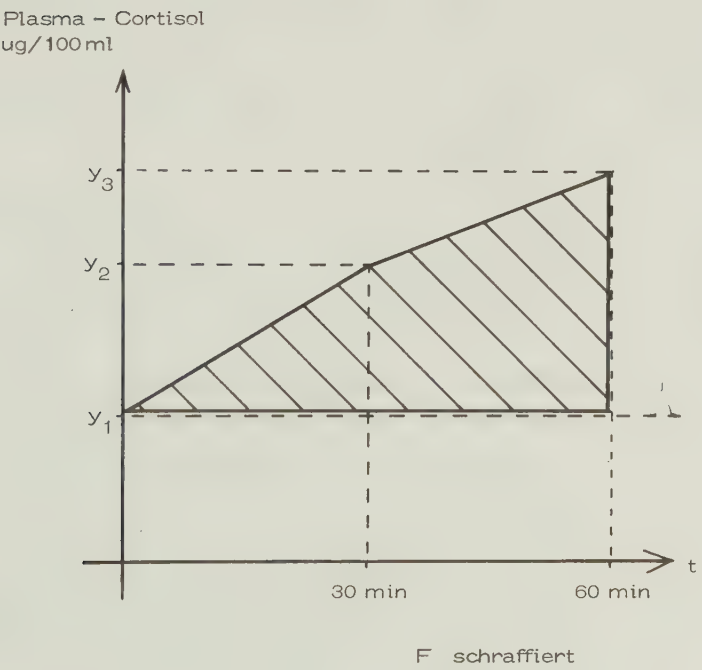
Da in den ACTH - Testen nach 8 und 26 Wochen einige Einzelwerte fehlten, konnten diese Tests nur innerhalb eines FRIEDMAN - Tests mit anschließendem paarweisen Vergleich nach WILCOXON & WILCOX zur Analyse des zeitlichen Verlaufs der ACTH - Testergebnisse steroidbedürftiger Patienten (n = 20) ausgewertet werden. Unterschiede zwischen den Kollektiven zu den jeweiligen Zeitpunkten wurden mit dem NEMENYI - Test untersucht. (s.a. Tab. IV/1-4 und Tab. V/1-4)

Die ACTH - Stimulationstests wurden nach Δ_2, Δ_{max} und

der Zeitwirkungsfläche F über dem Ausgangsniveau beurteilt. Dabei bedeutete der Δ_2 - Wert die Differenz zwischen dem Plasma - Cortisol - Wert nach 60 Minuten und dem Basalwert, Δ_{max} war definiert als die Differenz zwischen dem höchsten Plasma - Cortisol - Wert (30-min-Wert oder 60-min-Wert) und dem Basalwert. Die Zeitwirkungsfläche F wurde nach der Formel

$$F = 15 (2y_2 + y_3 - 3y_1)$$

aus den Einzelwerten der jeweiligen ACTH Tests berechnet (s.a. Zeichnung).



F schraffiert

Außerdem wurde mit Hilfe der Korrelationsrechnung und dem linearen Korrelationsrangkoeffizienten nach SPEARMAN versucht, ein bestimmtes Verhalten der Steroidkollektive und die Antwort auf ACTH - Stimulation in Bezug zur Höhe der aktuell erfolgten Dosisreduktion zu setzen. Dabei sollte geprüft werden, ob eine signifikante Abhängigkeit der Differenz der Δ_2 - Werte, Δ_{max} - Werte und F - Werte aus den ACTH - Testen nach 20 und 32 Wochen von der Höhe der Prednisolonreduktion in dieser Zeit bestand.

2.3.4. Neuverteilung, deskriptive Analyse

Des weiteren wurde das Patientengut neu aufgeteilt. Eine Neukollektivierung unter dem Aspekt der Steroidreduktion in % der Ausgangsdosis ergab 3 Kollektive mit zufällig je 9 Patienten. Diese Kollektive waren wie folgt definiert :
Kollektiv 50 umfaßte alle Patienten, die während des gesamten Untersuchungszeitraums um weniger als 50 % ihrer Ausgangsdosis reduziert werden konnten, im Kollektiv 80 waren alle Patienten zusammengefaßt, die eine Steroidreduktion um $\geq$ 50 % $\leq$ 80 % ihrer Ausgangsdosis zuließen. Im Kollektiv 100 waren die Patienten mit einer Reduktion um mehr als 80 % ihrer Ausgangsdosis sowie die Patienten, bei denen das systemisch wirksame Steroid total abgesetzt werden konnte.
Als Kontrollkollektiv diente ebenfalls die Gruppe der 9 nicht steroidbedürftigen Patienten (Kollektiv 1). Die unter diesem wichtigen Aspekt gefundenen Ergebnisse wurden lediglich deskriptiv beurteilt.
(s.a. Tab. III/1-3 und Tab. VI/1-3)

Außerdem wurden die Patientendaten unter den Gesichtspunkten Steroideinnahmedauer, Krankheitsdauer und genaue Diagnose (infektives, gemischt infektiv - allergisches, allergisches Asthma bronchiale) untersucht und deskriptiv analysiert.

In den Tabellen und bei der Interpretation der Ergebnisse wurden als Stichprobenparameter die Mittelwerte angegeben.

3. ERGEBNISSE

3.1. Verlauf der Steroidreduktion

Die Reduktion systemisch wirksamer Kortikosteroide begann nach einer Vorbeobachtungsperiode von 4 Wochen. Das Maß, ob und wie hoch reduziert wurde, war der klinische Befund, es wurde nur reduziert, wenn die unter 2.2. genannten Parameter keine klinische Verschlechterung anzeigten.

Die steroidbedürftigen Patienten hatten nach durchschnittlich 20,7 Wochen ihre endgültige Erhaltungsdosis erreicht oder waren auf systemisch wirksame Steroide nicht mehr angewiesen.

Von den ursprünglich 27 steroidbedürftigen Patienten benötigten am Ende der Studie 8 (= 29,5 %) keine systemisch wirksamen Steroide mehr, weitere 10 (= 37,0 %) konnten auf Erhaltungsdosen eingestellt werden, deren Höhe weit weniger als 50 % der Ausgangsdosis betrug. 6 Patienten (= 22,3 %) ließen nur eine geringe Reduktion um maximal 45 % ihrer Ausgangsdosis zu. 3 Patienten (= 11,1 %) blieben unverändert.

Zu Beginn der Untersuchung wurden von den 27 steroidbedürftigen Patienten 220 mg/d Prednisolon - Äquivalenz als systemisch wirksame Steroiddosis benötigt ($\bar{x}$ = 8,15 mg/d). Am Ende der Studie waren für 21 Patienten 88,75 mg/d ($\bar{x}$ = 4,23 mg/d) erforderlich.

3.1.1. Verlauf innerhalb der einzelnen Dosiskollektive
(s.a. Tab. II, 1-4, Tab. A)

Kollektiv 1 :
Bei der Kontrollgruppe (nicht steroidbedürftige Patienten) betrug der durchschnittliche Beobachtungszeitraum 33,8 Wochen.

Kollektiv 2 :
Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 33,7 Wochen, die Steroidreduktionsdauer im Mittel 17,7 Wochen.
Die Steroidausgangsdosis betrug durchschnittlich 5,56 mg/d Prednisolon-Äquivalenz. Bei 4 Patienten konnten die systemisch wirksamen Steroide total abgesetzt werden. Im Mittel betrug die Reduktion 3,89 mg/d, die durchschnittliche Erhaltungsdosis lag am Ende des Untersuchungszeitraums bei 1,67 mg/d.

Kollektiv 3 :
Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug hier 29,0 Wochen, die Steroidreduktionsdauer im Mittel 16,8 Wochen. Die Ausgangsdosis systemisch wirksamer Steroide lag bei durchschnittlich 8,06 mg/d Prednisolon-Äquivalenz. Am Ende waren 2 Patienten auf systemisch wirksame Steroide nicht mehr angewiesen. Die Reduktion betrug im Mittel 3,61 mg/d, die durchschnittliche Erhaltungsdosis lag am Ende der Studie bei 4,45 mg/d.

Kollektiv 4 :
In diesem Kollektiv betrug der durchschnittliche Beobachtungszeitraum 37,5 Wochen, die Steroidreduktionsdauer

26,5 Wochen. Die Steroidausgangsdosis lag durchschnittlich bei 10,83 mg/d Prednisolon - Äquivalenz. Bei 2 Patienten konnten die systemisch wirksamen Steroide total abgesetzt werden. Im Mittel konnte um 7,08 mg/d reduziert werden, die durchschnittliche Erhaltungsdosis betrug am Ende des Untersuchungszeitraums 3,75 mg/d Prednisolon - Äquivalenz.

3.1.2. Verlauf innerhalb der einzelnen %-Reduktionskollektive
(s.a. Tab. III,1-3 und Tab. A)

Auch bei der Betrachtung der Patientendaten unter dem Aspekt der Steroidreduktion in % der Ausgangsdosis bildet das Kollektiv 1 der nicht steroidbedürftigen Patienten das Kontrollkollektiv.

Kollektiv 50 :
Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 32,6 Wochen, die Steroidreduktionsdauer im Mittel 12,0 Wochen.
Die Steroidausgangsdosis betrug durchschnittlich 8,47 mg/d Prednisolon - Äquivalenz. Die Steroidreduktion betrug im Mittel 1,81 mg/d (= 21,4 %), die durchschnittliche Erhaltungsdosis der systemisch wirksamen Steroide lag am Ende des Untersuchungszeitraums bei 6,67 mg/d.

Kollektiv 80 :
Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 32,3 Wochen, die Steroidreduktionsdauer im Mittel 19,3 Wochen.

Die Ausgangsdosis der systemisch wirksamen Steroide lag bei durchschnittlich 8,61 mg/d Prednisolon - Äquivalenz. Die Steroidreduktion betrug durchschnittlich 5,56 mg/d (= 64,6 %), die durchschnittliche Erhaltungsdosis lag am Ende des Untersuchungszeitraums bei 3,06 mg/d.

Kollektiv 100 :
Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 35,3 Wochen, die Steroidreduktionsdauer im Mittel 24,0 Wochen.
Bei 8 von 9 Patienten dieser Gruppe konnten die systemisch wirksamen Steroide total abgesetzt werden.
Bei einem Patienten betrug die Reduktion 8,75 mg/d (= 87,5 %). Die durchschnittliche Steroidausgangsdosis betrug 7,36 mg/d Prednisolon - Äquivalenz.

Tab. A

Gegenüberstellung der Mittelwerte der unter verschiedenen Gesichtspunkten zusammengestellten Kollektive

(Aspekte Ausgangsdosis und Reduktion in % der Ausgangsdosis)

	Ausgangs-dosis mg/d	Reduktion in %	Absolute Red. mg/d	Erhaltungs-dosis mg/d	Erhaltungs-dosis mg/d	Absolute Red. mg/d	Reduktion in %	Ausgangs-dosis mg/d	
Kollektiv 2 ≥ 5 ≤ 7,5 mg	5,56	69,6	3,89	1,67	6,67	1,81	21,4	8,47	Kollektiv 50 ≤ 50 %
Kollektiv 3 ≥ 7,5 ≤ 10 mg	8,06	44,0	3,61	4,45	3,06	5,56	64,6	8,61	Kollektiv 80 ≥ 50 % ≤ 80 %
Kollektiv 4 ≥ 10 mg	10,83	66,0	7,08	3,75	0,14	7,22	98,1	7,36	Kollektiv 100 ≥ 80 % ≤ 100 %

3.2. Statistische Auswertung der Dosiskollektive

3.2.1. Zeitlicher Verlauf der Meßergebnisse innerhalb der einzelnen Kollektive

3.2.1.1. Basalwerte

Der zeitliche Verlauf der Basalwerte wurde für die Kollektive 1, 2, 3 und 4 mit dem FRIEDMAN - Test mit anschließendem paarweisen Vergleich nach WILCOXON & WILCOX geprüft (s.a. Tab. IV/1-4, Tab. V/1-4, Abb. 1).

Kollektiv 1 :
Aus den Werten geht hervor, daß die Kontrollgruppe während der über 32 Wochen laufenden Untersuchung keine signifikanten Änderungen der basalen Cortisol - Sekretion aufwies.

Kollektiv 2 :
Auch hier waren keine signifikanten Änderungen nachweisbar, der Anstieg der Basalsekretion im Laufe des Untersuchungszeitraums von anfänglich $\bar{x}$ = 13,86 ug/100 ml auf 19,69 ug/100 ml nach 32 Wochen war jedoch recht deutlich.

Kollektiv 3 :
Das Kollektiv 3 zeigte keine signifikanten Veränderungen der basalen Cortisol - Sekretion im Verlauf, jedoch fällt der starke Abfall nach Beginn der Reduktion von durchschnittlich $\bar{x}$ = 16,48 ug/100 ml auf $\bar{x}$ = 9,72 ug/100 ml nach 8 Wochen auf. Nach einer Phase der Erholung auf durchschnittlich $\bar{x}$ = 14,49 ug/100 ml in der 20. Woche,

folgte ein erneuter Abfall auf $\bar{x}$ = 11,63 ug/100 ml. Am Ende erreichte die Basalsekretion mit durchschnittlich $\bar{x}$ = 14,91 ug/100 ml nicht ganz die Ausgangshöhe.

Kollektiv 4 :
Die Basalsekretion nach 20 Wochen ($\bar{x}$ = 13,59 ug/100 ml) war signifikant höher ($p \leq 0,05$) als zu Beginn der Untersuchung ($\bar{x}$ = 7,38 ug/100 ml). Der weitere Anstieg auf $\bar{x}$ = 14,39 ug/100 ml nach 26 Wochen mit $p \leq 0,05$ und auf $\bar{x}$ = 15,87 ug/100 ml nach 32 Wochen mit $p \leq 0,01$ verdeutlicht den signifikanten Anstieg der Basalsekretion nach Reduktion der systemisch wirksamen Steroide. Der Basalwert nach 32 Wochen zeigte auch gegenüber dem Wert nach 4 Wochen ($\bar{x}$ = 8,87 ug/100 ml), als die Reduktion bereits eingeleitet war, eine signifikante Erhöhung ($p \leq 0,1$).

Insgesamt also zeigte sich bei den Kollektiven 2 und 4 eine Erhöhung der basalen Cortisol - Sekretion unter Steroidentzug, bei Kollektiv 4 handelte es sich dabei um einen stetigen, ab der 20. Woche statistisch signifikanten Anstieg, Kollektiv 2 zeigte nach Einleitung der Reduktion einen kurzen Abfall bis zur 8. Woche, dem dann ein ebenfalls stetiger Anstieg folgte. Kollektiv 3 zeigte nach einem starken Abfall in den ersten 8 Wochen einen unstetigen, stark schwankenden Anstieg der Basalsekretion, jedoch war am Ende des Untersuchungszeitraums die Ausgangssituation noch nicht wieder erreicht.

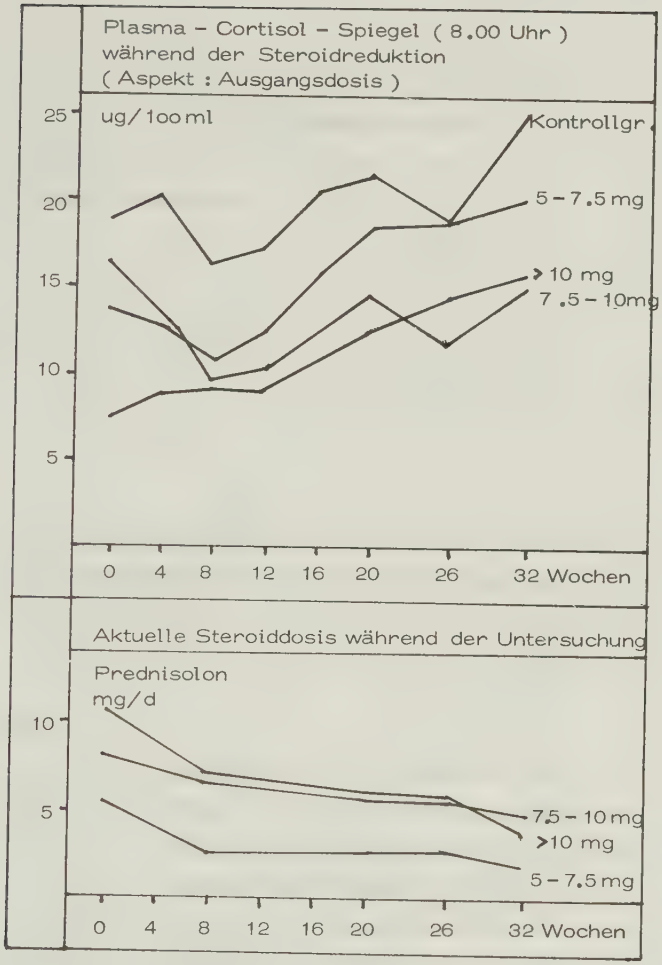

Plasma - Cortisol - Spiegel (8.00 Uhr)
während der Steroidreduktion
(Aspekt : Ausgangsdosis)
ug/100 ml
25
20
15
10
5
Kontrollgr.
5 - 7.5 mg
> 10 mg
7.5 - 10mg
0 4 8 12 16 20 26 32 Wochen
Aktuelle Steroiddosis während der Untersuchung
Prednisolon
mg/d
10
5
7.5 - 10 mg
>10 mg
5 - 7.5 mg
0 4 8 12 16 20 26 32 Wochen

ABB. 1

3.2.1.2. ACTH - Testwerte

ACTH - Stimulations - Kurztests wurden nach 8, 20, 26 und 32 Wochen durchgeführt. Für die statistische Auswertung des zeitlichen Verlaufs der ACTH - Testergebnisse innerhalb der einzelnen Kollektive konnten auf Grund fehlender Meßdaten nur die ACTH - Teste nach 20 und 32 Wochen herangezogen werden.
Bei 20 steroidbedürftigen Patienten konnte der Gesamtverlauf auch anhand der ACTH - Tests nach 8 und 26 Wochen analysiert werden.
(s.a. Tab. V / 1-4, Abb. 2, Abb. 3)

Kollektiv 1 :
Wie erwartet ergaben sich für das Kontrollkollektiv im Vergleich der 20. zur 32. Woche keine signifikanten Veränderungen der Δ_2 , Δ_{max} und F - Werte.

Kollektiv 2 :
Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der 20. und 32. Woche.
Der maximale Anstieg nach ACTH - Stimulation (Δ_{max}) betrug nach 8 Wochen im Mittel 8,24 ug/100 ml und verbesserte sich deutlich auf durchschnittlich 13,96 ug/100 ml nach 20 Wochen, am Ende des Untersuchungszeitraums betrug er im Mittel 13,06 ug/100 ml. Die Zeitwirkungsfläche zeigte diesselbe Veränderung, die Werte verbesserten sich von durchschnittlich 305 nach 8 Wochen auf 494 nach 20 Wochen, fielen dann aber auf 397 nach 32 Wochen ab.

Kollektiv 3 :

Zwischen der 20. und 32. Woche ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der Δ_2 , Δ_{max} - und F - Werte. Die Werte sind nahezu gleich, die Mittelwerte nach 8 Wochen sind praktisch nicht verwertbar, da nur bei 5 Patienten ein kompletter ACTH - Test durchgeführt werden konnte.

Kollektiv 4 :

Hier zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der 20. und 32. Woche.
Die Δ_{max} - Werte nach 20 Wochen ($\bar{x}$ = 14,83 ug/100 ml) und nach 32 Wochen ($\bar{x}$ = 14,92 ug/100 ml) waren gegenüber dem Wert nach 8 Wochen ($\bar{x}$ = 12,67 ug/100 ml) geringgradig erhöht.
Eine deutlichere Verbesserung wiesen die F - Werte auf, sie betrugen nach 8 Wochen durchschnittlich 442, nach 20 Wochen 554 und nach 32 Wochen am Ende der Untersuchung 604.

Zusätzlich wurden noch alle verwertbaren Daten der steroidbedürftigen Patienten zusammengefaßt und der zeitliche Verlauf der ACTH - Testwerte nach 8, 20, 26 und 32 Wochen mit dem FRIEDMAN - Test mit anschliessendem paarweisen Vergleich nach WILCOXON & WILCOX untersucht. (n = 20)
Dabei zeigte sich ein nicht signifikanter Anstieg der Δ_{max} - Werte von durchschnittlich 11,45 ug/100 ml nach 8 Wochen auf 13,0 ug/100 ml nach 20 Wochen, auch der weitere Anstieg auf im Mittel 14,75 ug/100 ml nach 26 Wochen bzw. 13,69 ug/100 ml nach 32 Wochen war nicht signifikant.

Die F - Werte verbesserten sich von durchschnittlich 420 nach 8 Wochen auf 454 nach 20 Wochen. Auch dieser Anstieg war nicht signifikant, ebenso wie die weitere Verbesserung der F - Werte auf durchschnittlich 562 nach 26 Wochen und 484 nach 32 Wochen.

Als zusammengefaßtes Ergebnis muß festgehalten werden, daß im Verlauf der 32 Wochen dauernden Untersuchung unter Reduktion der systemisch wirksamen Steroide eine Verbesserung der ACTH - Testwerte anhand der Mittelwerte und Zeichnungen aufgezeigt werden konnte. Dies gilt insbesondere für Kollektiv 4, bei dem besonders die Erhöhung des Gesamtniveaus und die Vergrößerung der Zeitwirkungsfläche bei nahezu gleichbleibender maximaler Antwort auf ACTH - Stimulation auffällt.
Das Kollektiv 2 zeigte erstaunliche Schwankungen, nach einer deutlichen Verbesserung aller Werte von der 8. zur 20. Woche fiel die Antwort auf ACTH - Stimulation, insbesondere die maximale Antwort und die Zeitwirkungsfläche, am Ende wieder deutlich geringer aus.

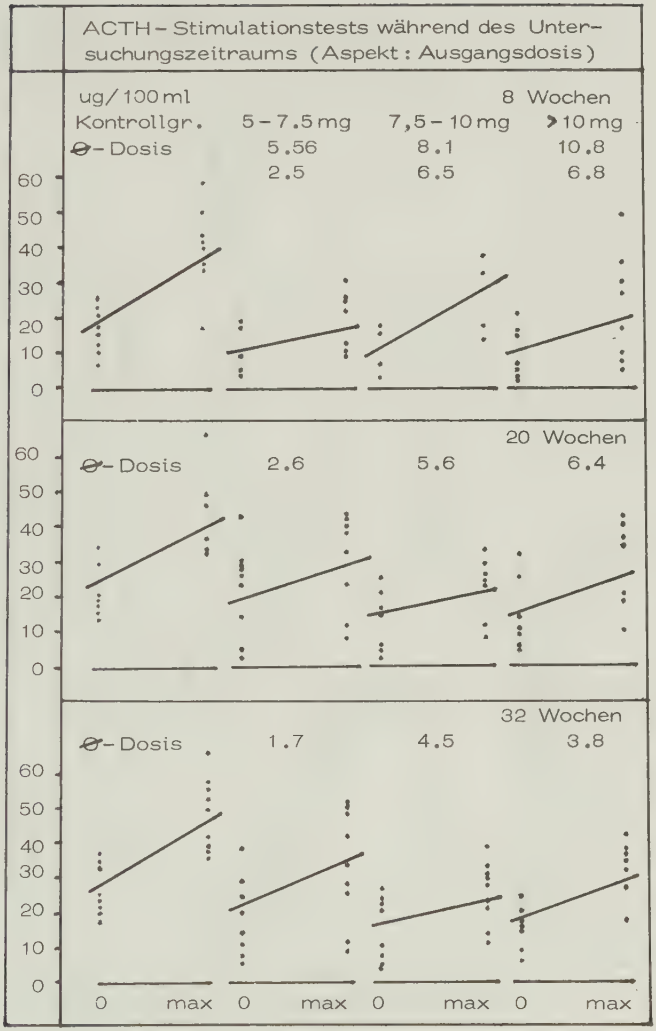

ACTH - Stimulationstests während des Untersuchungszeitraums (Aspekt: Ausgangsdosis)
ug/100 ml
8 Wochen
Kontrollgr.
5 - 7.5 mg
7,5 - 10 mg
> 10 mg
Ø - Dosis
5.56
8.1
10.8
2.5
6.5
6.8
20 Wochen
Ø - Dosis
2.6
5.6
6.4
32 Wochen
Ø - Dosis
1.7
4.5
3.8
60
50
40
30
20
10
0
0
max

ABB. 2

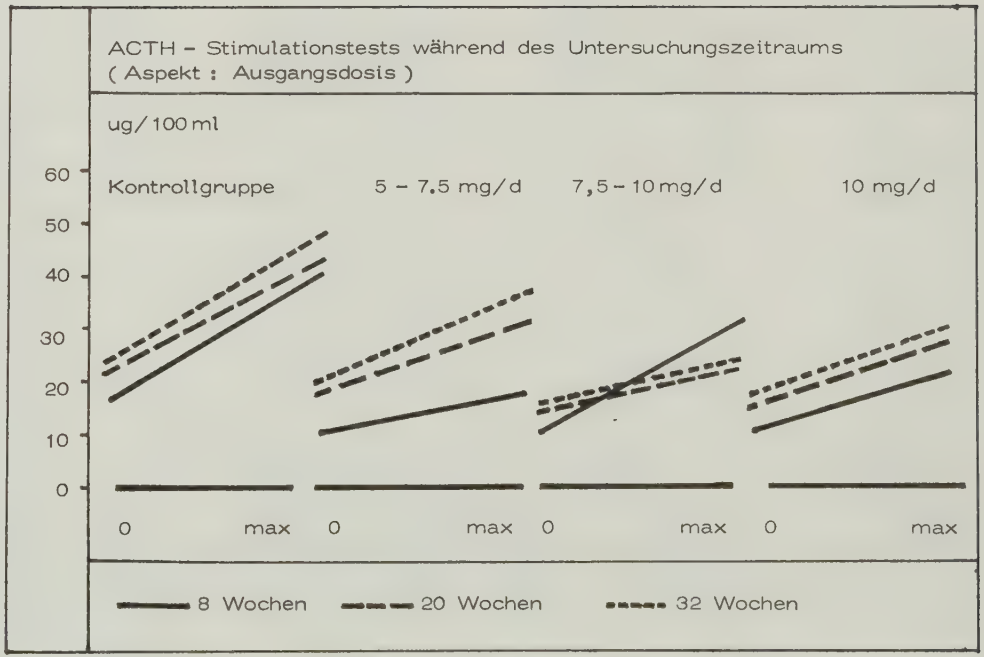

ACTH - Stimulationstests während des Untersuchungszeitraums
(Aspekt : Ausgangsdosis)
ug/100 ml
60
50
40
30
20
10
0
Kontrollgruppe
5 - 7.5 mg/d
7,5 - 10 mg/d
10 mg/d
0
max
0
max
0
max
0
max
8 Wochen
20 Wochen
32 Wochen

ABB. 3

3.2.2. Unterschiede zwischen den einzelnen Kollektiven zu den jeweiligen Zeitpunkten (geprüft mit dem NEMENYI - Test)

3.2.2.1. Basalwerte

Untereinander verglichen wurden die Kollektive 1, 2, 3 und 4 in Bezug auf die Basalsekretion. Zugrundegelegt wurden die Basalwerte zu Versuchsbeginn, nach 4, 20, 26 und 32 Wochen.
(s.a. Tab. V/1-4, Abb. 1)

Basalwerte zu Beginn der Untersuchung :
Statistisch signifikant niedrigere Werte ($p \leq 0,05$) ergaben sich zu Versuchsbeginn für das Kollektiv 4 ($\bar{x}$ = 7,38 ug/100 ml) gegenüber dem Kollektiv 1 ($\bar{x}$ = 18,93 ug/100 ml). Die Werte des Kollektivs 2 ($\bar{x}$ = 13,86 ug/100 ml) und des Kollektivs 3 ($\bar{x}$ = 16,48 ug/100 ml) waren gegenüber Kollektiv 1 deutlich erniedrigt.

Basalwerte nach 4 Wochen :
Die Kollektive 2 ($\bar{x}$ = 12,8 ug/100 ml) und 3 ($\bar{x}$ = 13,53 ug/100 ml) waren gegenüber dem Kontrollkollektiv deutlich erniedrigt, Kollektiv 4 zeigte signifikant niedrigere Werte ($p \leq 0,01$) als die Kontrollgruppe (Kollektiv 1 : $\bar{x}$ = 21,96 ug/100 ml).

Basalwerte nach 20 Wochen :
Zwischen den Kollektiven 1, 2, 3 und 4 waren in Bezug auf die Basalsekretion nach 20 Wochen keine signifikanten Unterschiede nachweisbar, die Werte der Steroidkollektive

lagen gegenüber dem Kontrollkollektiv weiterhin wesentlich niedriger, die Differenz verlor jedoch an Deutlichkeit.

Das gleiche Ergebnis wie für die Basalwerte nach 20 Wochen war für die Werte nach 26 und 32 Wochen nachweisbar, d.h., daß bereits nach 20 Wochen der Reduktion ein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven in Bezug auf die Basalsekretion nicht mehr zu beobachten war.

Insgesamt ist also zu konstatieren, daß nach Reduktion der Steroide die Basalsekretion der Steroidkollektive 2 und 4 anstieg und sich den Werten des Kontrollkollektivs näherte. Auffallend war das Kollektiv 3, dessen Basalwerte zu Beginn der Untersuchung am höchsten lagen, am Ende jedoch wies dieses Kollektiv die niedrigste Basalsekretion der 3 Steroidkollektive auf.
(Mittelwerte der Basalsekretion nach 32 Wochen :
Kollektiv 1 25,0 ug/100 ml Kollektiv 2 19,69 ug/100 ml
Kollektiv 3 14,91 ug/100 ml Kollektiv 4 15,87 ug/100 ml)

3.2.2.2. ACTH - Testwerte

Untereinander verglichen wurden die jeweiligen Δ_2 , Δ_{max} - und F - Werte der Kollektive 1, 2, 3 und 4 aus den ACTH - Testen nach 20 und 32 Wochen.
(s.a. Tab. V/1-4, Abb. 2, Abb. 3)

Auswertung des ACTH - Tests nach 20 Wochen :

Δ_2 - Werte :
Es fand sich ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen Kollektiv 3 ($\bar{x}$ = 10,56 ug/ 100 ml) und dem Kontrollkollektiv ($\bar{x}$ = 20,97 ug/ 100 ml). Es bestanden deutliche Unterschiede der Kollektive 2 ($\bar{x}$ = 12,87 ug/ 100 ml) und 4 ($\bar{x}$ = 14,56 ug/ 100 ml) gegenüber Kollektiv 1.

Δ_{max}- Werte :
Kollektiv 3 ($\bar{x}$ = 11,18 ug/ 100 ml) zeigte einen signifikant niedrigeren Wert ($p \leq 0,05$) als Kollektiv 1. Die Kollektive 2 ($\bar{x}$ = 13,96 ug/ 100 ml) und 4 ($\bar{x}$ = 14,83 ug/ 100 ml) lagen deutlich niedriger als Kollektiv 1 ($\bar{x}$ = 21,44 ug/ 100 ml).

F - Werte :
Es zeigte sich eine signifikante Erniedrigung ($p \leq 0,01$) der Werte des Kollektivs 3 ($\bar{x}$ = 353) gegenüber dem Kollektiv 1 ($\bar{x}$ = 765). Die Kollektive 2 ($\bar{x}$ = 494) und 4 ($\bar{x}$ = 554) lagen nicht allzu deutlich niedriger als das Kontrollkollektiv.

Auswertung des ACTH - Tests nach 32 Wochen :

Δ_2 - Werte :
Es fand sich ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen Kollektiv 3 ($\bar{x}$ = 10,75 ug/ 100 ml) und dem Kollektiv 1 ($\bar{x}$ = 22,66 ug/ 100 ml), sowie zwischen Kollektiv 2 ($\bar{x}$ = 11,96 ug/ 100 ml) und Kollektiv 1 ($p \leq 0,05$). (Mittelwert des Kollektivs 4 $\bar{x}$ = 14,8 ug/ 100 ml)

Δ_{max}- Werte :
Es zeigte sich eine signifikante Erniedrigung ($p \leq 0,05$) des Kollektivs 3 ($\bar{x}$ = 10,83 ug/ 100 ml) gegenüber dem Kollektiv 1 ($\bar{x}$ = 23,13 ug/ 100 ml), die Kollektive 2 ($\bar{x}$ = 13,06 ug/ 100 ml) und 4 ($\bar{x}$ = 14,92 ug/100 ml) waren weiterhin recht deutlich gegenüber Kollektiv 1 erniedrigt.

F - Werte :
Es bestand ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,01$) zwischen Kollektiv 3 ($\bar{x}$ = 369) und Kollektiv 1 ($\bar{x}$ = 822), sowie zwischen Kollektiv 2 ($\bar{x}$ = 397) und Kollektiv 1 ($p \leq 0,05$). Kollektiv 4 ($\bar{x}$ = 604) zeigte den besten Wert der Steroidkollektive.

Die deutlichsten Unterschiede ergaben sich bei den Werten der Zeitwirkungsfläche, die, vom Basalwert unabhängig, der beste Prüfwert für die Antwort auf ACTH - Stimulation zu sein scheint.
Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß sowohl für die Ergebnisse der ACTH - Tests nach 20 Wochen als auch für die Werte nach 32 Wochen ein durchgehend signifikanter Unterschied zwischen dem Kollektiv 3 und dem Kontrollkollektiv 1 bestand. Der ACTH - Test nach 32 Wochen zeigte außerdem einen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven 1 und 2.
Auffällig ist, daß sich das Kollektiv 4 mit den ursprünglich höchsten Erhaltungsdosen in der Antwort auf ACTH - Stimulation zwar deutlich, jedoch nicht signifikant von dem Kontrollkollektiv unterschied, vielmehr sowohl nach 20 als auch nach 32 Wochen die beste Stimulierbarkeit der Steroidkollektive durch ACTH aufwies. Es ist jedoch zu betonen, daß nach 32 Wochen die Steroidreduktion

im Kollektiv 4 im Mittel um 7,08 mg/d lag, sodaß mit einer durchschnittlichen Erhaltungsdosis von 3,75 mg/d die Ausgangsdosis des Kollektivs 2 unterschritten wurde, während das Kollektiv 2 um durchschnittlich 3,89 mg/d auf 1,25 mg/d Erhaltungsdosis reduziert werden konnte. Kollektiv 3 veränderte sich relativ wie absolut am geringsten : die durchschnittliche Erhaltungsdosis sank um 3,61 mg/d auf die Enddosis von 4,45 mg/d.
(Durchschnittswerte s.a. Tab. II/1-4)

3.2.3. Ergebnisse der Korrelationstests

Hierbei wurde geprüft, ob die Prednisolon - Reduktion zwischen der 20. und 32. Woche signifikant mit den Differenzen der Δ_2 ,Δ_{max} , und F - Werte korrelierte.
Dabei galt :

Δ_{Pred} als Differenz der Prednisolon-Äquivalenz-Dosen
$\Delta\Delta_2$ als Differenz der Δ_2 - Werte
$\Delta\Delta_{max}$ als Differenz der Δ_{max} - Werte
Δ_F als Differenz der F - Werte

Für alle Angaben gilt, daß der Wert nach 32 Wochen von dem nach 20 Wochen abgezogen wurde.
Für die 27 steroidbedürftigen Patienten ergab sich für $\Delta_{Pred}/\Delta\Delta_2$ ein Korrelationsrangkoeffizient von r = 0.1655, für $\Delta_{Pred}/\Delta\Delta_{max}$ ein Korrelationsrangkoeffizient von r = 0.1478 und für Δ_{Pred}/Δ_F ein Korrelationsrangkoeffizient von r = 0.0521, mithin nirgends eine auch nur annähernd signifikante Korrelation. Auch für die Betrachtung der einzelnen Kollektive ergaben sich keinerlei signifikante Korrelationen.

Insgesamt ist also festzustellen, daß eine direkte Abhängigkeit des Funktionszustandes der HVL - NNR - Achse von der Höhe der Reduktion des systemisch wirksamen Steroids nicht nachweisbar war.

3.3. Auswertung der Werte der % - Reduktionskollektive

3.3.1. Zeitlicher Verlauf innerhalb der Kollektive

3.3.1.1. Verlauf der Basalwerte
(s.a. Tab. VI / 1-3, Abb. 4)

Kollektiv 50 :
Das Kollektiv zeigte die geringste Veränderung der morgendlichen Basalsekretion im Laufe der Untersuchung. Der Mittelwert der Basalsekretion, der zu Beginn der Studie 9,89 ug/100 ml betrug, war bei allen folgenden Messungen in etwa gleich hoch, nach 32 Wochen betrug er 10,86 ug/100 ml.

Kollektiv 80 :
Die Basalsekretion nach 32 Wochen ($\bar{x}$ = 17,22 ug/100 ml) war gegenüber dem Ausgangswert ($\bar{x}$ = 13,76 ug/100 ml) zwar eindeutig höher, die Werte der einzelnen Messungen ließen einen kontinuierlichen Anstieg jedoch nicht erkennen. Wie aus Abb. 4 zu entnehmen ist, verläuft die Kurve der Basalsekretion in etwa parallel zur Kurve des Kontrollkollektivs, jedoch deutlich darunter.

Kollektiv 100 :
Das Kollektiv zeigte nach einem kurzen Abfall der Basalsekretion in den ersten 8 Wochen einen deutlichen stetigen Anstieg bis zur 32. Woche. Der dann erreichte Absolutwert ($\bar{x}$ = 22,4 ug/100 ml) lag als einziger der 3 Steroidkollektive in der Nähe des Kontrollkollektivs ($\bar{x}$ = 25,0 ug/100 ml).

Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß bei den nur gering zu reduzierenden Patienten eine Veränderung der morgendlichen Basalsekretion wie erwartet nicht zu beobachten war. Die beiden anderen Kollektive zeigten eine Erhöhung der Basalsekretion im Verlauf der Reduktion, besonders deutlich trat dies bei Kollektiv 100 zu Tage, das trotz der durchschnittlich höchsten Erhaltungsdosis zu Beginn der Untersuchung ($\bar{x}$ = 7,36 mg/d) sich bei fast vollständiger Reduktion am Ende den Werten des Kontrollkollektivs näherte, die Aufhebung der Bremsung der Nebennierenrindenaktivität also deutlich in Erscheinung trat. (s.a. Tab. III/1-3)

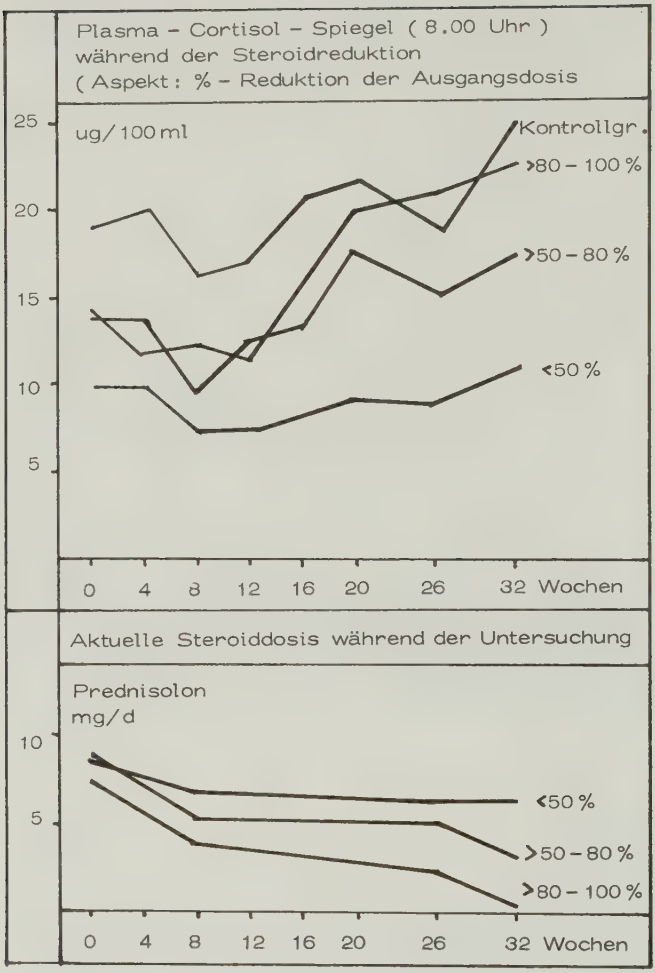

Plasma - Cortisol - Spiegel (8.00 Uhr)
während der Steroidreduktion
(Aspekt: % - Reduktion der Ausgangsdosis
ug/100 ml
25
20
15
10
5
Kontrollgr.
>80 - 100 %
>50 - 80 %
<50 %
0 4 8 12 16 20 26 32 Wochen
Aktuelle Steroiddosis während der Untersuchung
Prednisolon
mg/d
10
5
<50 %
>50 - 80 %
>80 - 100 %
0 4 8 12 16 20 26 32 Wochen

ABB. 4

3.3.1.2. Zeitlicher Verlauf der ACTH - Testwerte
(s.a. Tab. VI /1-3, Abb. 5, Abb. 6)

Kollektiv 50 :
Das Kollektiv zeigte analog zu den Basalwerten im Verlauf der Untersuchung eine nur sehr geringe Änderung der Antwort auf ACTH - Stimulation.

Kollektiv 80 :
Der maximale Anstieg auf ACTH - Stimulation (Δ_{max}- Wert) veränderte sich deutlich während des Untersuchungszeitraums. Zum Zeitpunkt des ersten ACTH - Tests beträgt er durchschnittlich 9,5 ug/100ml, am Ende 15,41 ug/100ml. Die vom Basalwert unabhängige Zeitwirkungsfläche zeigte die gleiche deutliche Verbesserung, die Werte veränderten sich von durchschnittlich 368 zu Beginn auf 547 am Ende des Untersuchungszeitraums. Außerdem verlagerte sich das Gesamtniveau entsprechend den Basalwerten nach oben.

Kollektiv 100 :
Der Δ_{max}- Wert blieb während des gesamten Verlaufs nahezu unverändert. Er betrug zum Zeitpunkt des ersten ACTH - Tests durchschnittlich 15,25 ug/100ml, nach 32 Wochen 15,3 ug/100ml.
Die Zeitwirkungsfläche zeigte ebenfalls keine Änderung, sie betrug zu Beginn 571, nach 32 Wochen 558 im Mittel. Bemerkenswert ist, daß eine deutliche Erhöhung des Gesamtniveaus zu beobachten war, die Antwort auf ACTH - Stimulation jedoch nicht wie die Basalwerte in die Nähe der Werte des Kontrollkollektivs gelangten.

Insgesamt zeigte sich ein unterschiedliches Verhalten der einzelnen Kollektive, während die wenig oder gar nicht reduzierbaren Patienten erwartungsgemäß keine wesentlichen Veränderungen ihrer Antwort auf ACTH - Stimulation zeigten, stand bei den bis zu 80 % ihrer Ausgangsdosis reduzierten Patienten eine Verbesserung der Stimulierbarkeit im Vordergrund, die stark und vollständig reduzierbaren Patienten zeigten bei fast gleichbleibender Stimulierbarkeit die deutlichere Erhöhung des Gesamtniveaus.

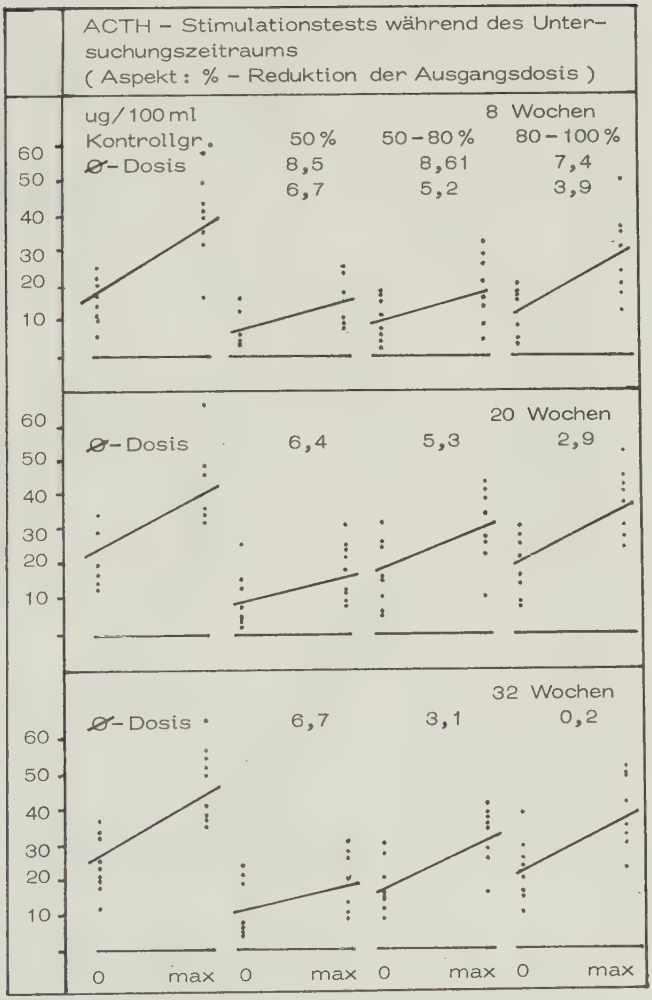

ACTH - Stimulationstests während des Untersuchungszeitraums
(Aspekt : % - Reduktion der Ausgangsdosis)
ug/100 ml
Kontrollgr.
50 %
50 - 80 %
80 - 100 %
8 Wochen
Ø - Dosis
8,5
6,7
8,61
5,2
7,4
3,9
20 Wochen
Ø - Dosis
6,4
5,3
2,9
32 Wochen
Ø - Dosis
6,7
3,1
0,2
60
50
40
30
20
10
0
max

ABB. 5

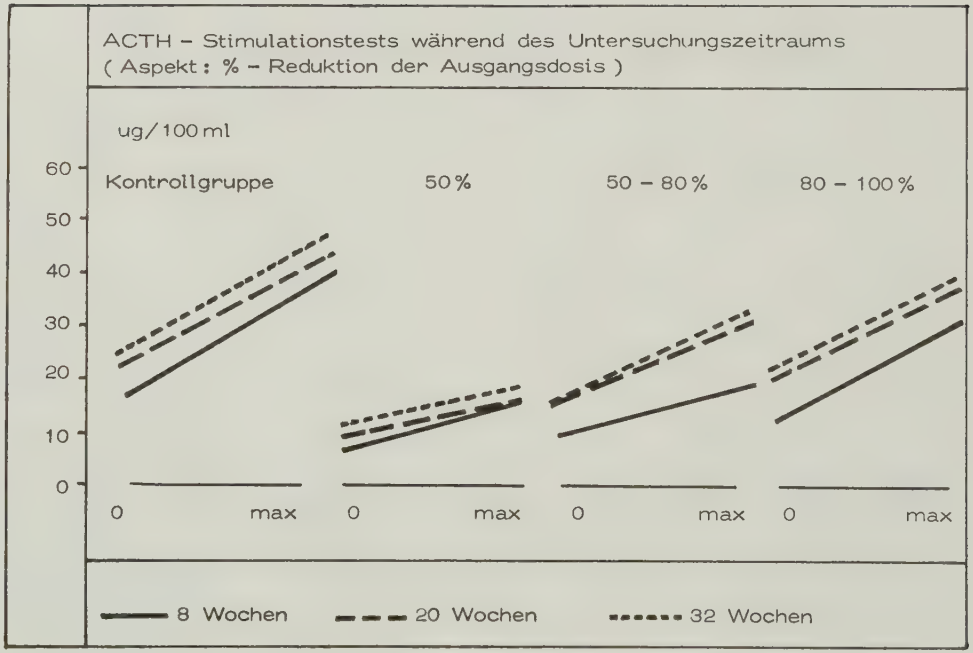

ACTH - Stimulationstests während des Untersuchungszeitraums
(Aspekt : % - Reduktion der Ausgangsdosis)
ug/100 ml
60
50
40
30
20
10
0
Kontrollgruppe
50 %
50 - 80 %
80 - 100 %
0
max
0
max
0
max
0
max
8 Wochen
20 Wochen
32 Wochen

ABB. 6

3.3.2. Unterschiede zwischen den Kollektiven zu den jeweiligen Zeitpunkten

3.3.2.1. Basalwerte

Untereinander verglichen wurden die Basalwerte der Kollektive 1, 50, 80 und 100. Zugrundegelegt wurden wie unter 3.2.2.1. die Basalwerte zu Beginn der Untersuchung, nach 4, 20, 26 und 32 Wochen.
(s.a. Tab. VI /1-3, Abb. 4)

Basalwert zu Versuchsbeginn :
Zu Beginn der Untersuchung zeigte sich eine deutliche Erniedrigung der Basalsekretion des Kollektivs 50 ($\bar{x}$ = 9,89 ug/100 ml) gegenüber den Kollektiven 80 ($\bar{x}$ = 13,76 ug/100 ml) und 100 ($\bar{x}$ = 14,07 ug/100 ml). Alle Werte lagen deutlich niedriger als die des Kontrollkollektivs ($\bar{x}$ = 18,93 ug/100 ml).

Basalwert nach 4 Wochen :
Alle 3 Steroidkollektive lagen deutlich niedriger als das Kontrollkollektiv ($\bar{x}$ = 21,96 ug/100 ml). Kollektiv 50 ($\bar{x}$ = 9,83 ug/100 ml) und Kollektiv 100 ($\bar{x}$ = 11,78 ug/100 ml) lagen dabei noch niedriger als Kollektiv 80 ($\bar{x}$ = 13,59 ug/100 ml).

Basalwert nach 20 Wochen :
Zu diesem Zeitpunkt waren die Basalwerte des Kollektivs 50 ($\bar{x}$ = 9,23 ug/100 ml) weiterhin sehr deutlich niedriger als die der Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 21,6 ug/100 ml). Kollektiv 80 ($\bar{x}$ = 17,41 ug/100 ml) und Kollektiv 100

($\bar{x}$ = 19,82 ug/100 ml) dagegen hatten den Abstand deutlich vermindert.

Basalwert nach 26 Wochen :
Kollektiv 50 ($\bar{x}$ = 8,78 ug/100 ml) zeigte eine deutlich niedrigere Basalsekretion als das Kontrollkollektiv 1 ($\bar{x}$ = 19,9 ug/100 ml). Kollektiv 80 ($\bar{x}$ = 14,83 ug/100 ml) lag ebenfalls deutlich niedriger, während das Kollektiv 100 ($\bar{x}$ = 21,01 ug/100 ml) sogar schon gering höher als die Kontrollgruppe lag.

Basalwert nach 32 Wochen :
Auch am Ende des Untersuchungszeitraums war das Kollektiv 50 ($\bar{x}$ = 10,86 ug/100 ml) deutlich gegenüber den anderen Kollektiven erniedrigt. Das Kollektiv 80 ($\bar{x}$ = 17,22 ug/100 ml) lag niedriger als das Kollektiv 100 ($\bar{x}$ = 22,4 ug/100 ml) und das Kontrollkollektiv ($\bar{x}$ = 25,0 ug/100 ml).

Als zusammengefaßtes Ergebnis muß festgehalten werden, daß die nur schlecht oder gar nicht reduzierbaren Patienten über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg eine deutlich niedrigere Basalsekretion aufwiesen als die Kontrollgruppe. Das Kollektiv 80 zeigte eine erkennbare Besserungstendenz, blieb jedoch immer mehr oder minder deutlich erniedrigt. Bei dem Kollektiv 100 fällt auf, daß die Patienten zu Beginn die durchschnittlich höchste Basalsekretion der Steroidpatienten aufwiesen und nach 20 Wochen, also nach bereits weitgehend erfolgter Reduktion, sich den Werten der Kontrollgruppe näherten.

3.3.2.2. ACTH - Testwerte

Untereinander verglichen wurden die jeweiligen Δ_2 , Δ_{max} und F - Werte der Kollektive 1, 50, 80 und 100 aus den ACTH - Testen nach 20 und 32 Wochen.
(s.a. Tab. VI/1-3 , Abb. 5, Abb. 6)

Auswertung des ACTH - Tests nach 20 Wochen :

Δ_2 - Werte :
Der deutlichste Unterschied fand sich zwischen Kollektiv 50 ($\bar{x}$ = 7,72 ug/100 ml) und dem Kontrollkollektiv 1 ($\bar{x}$ = 20,97 ug/100 ml). Die Kollektive 80 ($\bar{x}$ = 13,9 ug/100ml) und 100 ($\bar{x}$ = 16,35 ug/100 ml) waren ebenfalls deutlich erniedrigt.

Δ_{max} - Werte :
Am ausgeprägtesten war der Unterschied zwischen den Kollektiven 50 ($\bar{x}$ = 8,82 ug/100 ml) und 1 ($\bar{x}$ = 21,44 ug/100ml). Die Kollektive 80 ($\bar{x}$ = 14,47 ug/100 ml) und 100 ($\bar{x}$ = 16,68 ug/100 ml) lagen deutlich niedriger als das Kontrollkollektiv 1.

F - Werte :
Es fand sich ein sehr deutlicher Unterschied zwischen dem Kollektiv 50 ($\bar{x}$ = 303) und dem Kontrollkollektiv 1 ($\bar{x}$ = 765), während die Kollektive 80 ($\bar{x}$ = 503) und 100 ($\bar{x}$ = 595) nicht so ausgeprägt darunter lagen.

Auswertung des ACTH - Tests nach 32 Wochen :

Δ_2 - Werte :
Kollektiv 50 ($\bar{x}$ = 8,12 ug/100 ml) lag deutlich niedriger als die Kollektive 80 ($\bar{x}$ = 15,19 ug/100 ml), 100 ($\bar{x}$ = 14,20 ug/100 ml) und das Kontrollkollektiv 1 ($\bar{x}$ = 22,66 ug/100 ml).

Δ_{max} - Werte :
Am niedrigsten lag das Kollektiv 50 ($\bar{x}$ = 8,24 ug/100 ml), aber auch die Kollektive 80 ($\bar{x}$ = 15,41 ug/ 100 ml) und 100 ($\bar{x}$ = 15,30 ug/100 ml) lagen weiterhin deutlich unter den Werten des Kontrollkollektivs ($\bar{x}$ = 23,13 ug/100 ml).

F - Werte :
Auch bei den F - Werten zeigte das Kollektiv 50 deutlich die niedrigsten Werte ($\bar{x}$ = 265), die Kollektive 80 ($\bar{x}$ = 547) und 100 ($\bar{x}$ = 558) lagen dicht beieinander, jedoch deutlich niedriger als die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 822).

Insgesamt läßt sich sagen, daß die Patienten, die am schlechtesten reduziert werden konnten, die geringste Antwort auf ACTH - Stimulation aufwiesen. Die gut oder fast vollständig reduzierbaren Patienten zeigten in Bezug auf die Stimulierbarkeit durch ACTH am Ende des Untersuchungszeitraums auffallenderweise eine noch immer ausgeprägte Erniedrigung gegenüber der Kontrollgruppe, trotzdem sich die Basalwerte, wie oben gesehen, doch entscheidend gebessert hatten.

4. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die Basalsekretion der steroidbedürftigen Patienten war zu Beginn der Untersuchung gegenüber dem Kontrollkollektiv mehr oder minder deutlich supprimiert. Statistisch signifikant erniedrigt zeigte sich unter den Dosiskollektiven jedoch nur das Kollektiv 4 mit den höchsten Ausgangsdosen. Dieses Kollektiv zeigte nun auffallenderweise im Verlauf der Steroidreduktion einen zuerst langsamen, dann aber immer deutlicher werdenden stetigen Anstieg der Basalsekretion, während die beiden anderen Dosiskollektive zu Beginn der Reduktion einen deutlichen Abfall der Basalwerte aufwiesen. Ab der 8. Woche begann auch bei diesen Kollektiven die Erholung, wobei auffällt, daß das Kollektiv 3 mit den mittleren Erhaltungsdosen ursprünglich die höchste Basalsekretion der Dosiskollektive aufwies, am Ende jedoch die niedrigste. Außerdem ist zu beachten, daß es die Ausgangswerte im Verlauf der gesamten Untersuchung nicht wieder erreichte.
Eine Erklärung hierfür könnte sein, daß das Kollektiv 3 nur die geringste Reduktion um durchschnittlich 3,61 mg/d (44,0 %) zuließ und außerdem mit einer Enddosis von durchschnittlich 4,45 mg/d deutlich über den beiden anderen Kollektiven steroidbedürftiger Patienten lag. Ein auffälliger Unterschied zu den anderen Kollektiven im Hinblick auf Erkrankungsdauer, Steroideinnahmedauer und Lungenfunktionsparameter, der die mangelnde Reduzierbarkeit erklären könnte, bestand nicht. So zeigte das Kollektiv 3 sogar die niedrigste durchschnittliche Steroideinnahmedauer (6,0 Jahre, im Vergleich zu 6,11 bzw. 6,33 Jahren), sowie bis auf FRC die besten Lungenfunk-

tionswerte (s.a. Tab. B). Betrachtet man die Kollektive unter dem Aspekt der Asthma - Ätiologie, so fällt auf, daß es sich im Kollektiv 3 um 4 Asthmatiker vom gemischt infektiv - allergischen Typ und 5 vom allergischen Typ handelt, ohne daß bei Betrachtung der Daten unter dem Aspekt der Ätiologie ein deutlicher Unterschied zwischen den 3 Asthma - Typen festzustellen war.

Die ACTH - Stimulationstests zeigten bei den 4 Dosiskollektiven ein den Basalwerten entsprechendes Bild : Zwar konnte im Verlauf der Untersuchung für keines der Dosiskollektive eine signifikante Änderung der Antwort auf ACTH - Stimulation beobachtet werden, bei Kollektiv 4 imponiert jedoch wiederum die kontinuierliche Verbesserung,während das Kollektiv 3 praktisch keiner Veränderung unterlag und auch im Gesamtverlauf signifikant niedrigere Werte als das Kontrollkollektiv aufwies.
In Bezug auf die ACTH - Stimulation fanden sich auch bei dem Kollektiv 2 mit den niedrigen Ausgangsdosen und guter Reduzierbarkeit am Ende des Untersuchungszeitraums signifikant niedrigere Werte als bei der Kontrollgruppe.
Zusammengefaßt läßt sich aus diesen Ergebnissen ableiten, daß die Basalwerte zwar von der Steroiderhaltungsdosis abhängig sein müssen, eine umfassende Aussage über die Funktion der Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrinden - Achse und die daraus folgende Reduzierbarkeit nur auf Grund der Steroidausgangsdosis jedoch nicht möglich ist. So lag die durchschnittliche Basalsekretion des am besten zu reduzierenden Kollektivs 4 zu Beginn der Untersuchung deutlich unter einem angenommenen Normalwert von 12 ug/100ml (SPAETHE et al.),

während die des nur gering zu reduzierenden Kollektivs 3 deutlich über dieser Grenze lag.

Der ACTH - Stimulationstest ist nun eher geeignet, eine Bewertung der Nebennierenrindenfunktion vornehmen zu können, da nur damit die aktuelle Funktionsreserve zu ermitteln ist und nur so der Nachweis einer sekundären Nebennierenrinden - Insuffizienz ermöglicht wird (WEBER; EIKNES et al.). Darüber hinaus wird auch eine Aussage über den Grad der Suppression durch eine Kortikosteroid-therapie sowie über die Reaktivierungsmöglichkeit nach Reduktion oder Absetzen der Therapie möglich.

Die ermittelten Ergebnisse zeigen nun, daß alle steroid-bedürftigen Kollektive eine verminderte Ansprechbarkeit auf ACTH - Stimulation gegenüber dem Kontrollkollektiv aufwiesen. Auffällig dabei ist, daß die Patienten mit den höchsten Erhaltungsdosen die besten Testwerte aufwiesen und auch unter Reduktion der Steroide sich gegenüber den beiden anderen Kollektiven als deutlich verbessert darstellten, eine verminderte Antwort auf ACTH - Stimu-lation gegenüber den nicht steroidbedürftigen Patienten jedoch auch am Ende der Untersuchung festzustellen war. Die Patienten mit den niedrigsten ACTH - Testwerten (Kollektiv 3) erwiesen sich im Verlauf der Untersuchung als nur gering zu reduzieren, sodaß einmal festgehalten werden muß, daß der Grad der Beeinträchtigung der Nebennierenrinde die Grenzen der Reduzierbarkeit steckt, andererseits konnte in dieser Untersuchung ein deutlicher Zusammenhang zwischen Höhe der Steroidausgangsdosis und Ausmaß der Suppression der HVL - NNR - Achse nicht gefunden werden. Es zeigte sich nur, daß die meisten

Steroidpatienten (Erhaltungsdosis zu Beginn in allen Fällen über 4 mg/d) Basalwerte und ACTH - Testwerte aufwiesen, die deutlich niedriger lagen als die Werte der Kontrollgruppe; in vielen Fällen unterschritten die Werte zwar nicht die angenommene Grenze zum Pathologischen (beurteilt nach BETHGE et al., s.a. Tab. VII), lagen aber nur knapp darüber. Von insgesamt 14 pathologischen ACTH - Testen nach 8 Wochen, als bei 24 der insgesamt 27 steroidbedürftigen Patienten ACTH - Stimulationstests durchgeführt werden konnten, blieben bis zur 32. Woche 7 durchgehend pathologisch verändert. Bei 4 dieser Patienten war eine Steroidreduktion nicht möglich, 2 ließen eine geringgradige, ein Patient eine recht gute Reduktion zu. Diese Patienten wiesen darüber hinaus eine durchschnittliche Steroideinnahmedauer von 12,3 Jahren gegenüber 4.9 Jahren der restlichen 7 Patienten mit anfänglich pathologischen ACTH - Testergebnissen auf. Das Verhältnis der Steroidausgangsdosen zeigte mit 8,84 mg/d gegenüber 7,86 mg/d keinen auffälligen Unterschied.

Diese bisher genannten Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß die Patienten, die sich gut reduzieren lassen, von Anfang an eine gute, noch ausreichend intakte Funktion der Nebennierenrinde, also eine deutliche Antwort auf ACTH - Stimulation aufweisen müssen.

Untersucht man nun demzufolge die Patientendaten unter dem Aspekt der Reduktion in % der Ausgangsdosis, so finden sich die folgenden Ergebnisse :
Die Gruppe der schlecht reduzierbaren Patienten (Kollektiv 50) zeigte wie erwartet weder in Bezug auf die Basalsekretion noch im Hinblick auf die ACTH - Stimulations-

testwerte eine erkennbare Verbesserung im Verlauf der Untersuchung; außerdem blieben diese Patienten gegenüber den anderen steroidbedürftigen, aber besser zu reduzierenden Patienten während des gesamten Verlaufs mit allen Meßwerten deutlich erniedrigt. Auffallend ist bei dem Kollektiv 100 (der am besten zu reduzierenden Patienten), daß die durchschnittliche Basalsekretion zwar in erheblichem Maße anstieg, die Antwort auf ACTH - Stimulation aber auch nach 32 Wochen gegenüber der Kontrollgruppe immer noch deutlich erniedrigt war.

In Anbetracht der großen Schwankungsbreite der Werte auf Grund der individuell verschiedenen Ausgangssituationen müssen diese Werte vorsichtig interpretiert werden (s.a. 1.2. und 3.3.). Da die Steroidausgangsdosen der neu aufgeteilten Kollektive 50, 80 und 100 (8,47 mg/d, 8,61 mg/d und 7,36 mg/d) sowie die Basalwerte und ACTH - Testwerte zu Beginn des Reduktionsversuchs nicht allzu deutlich auseinanderlagen, muß, wie oben schon angedeutet, auch nach anderen Ursachen der unterschiedlichen Reduzierbarkeit gefragt werden. Da auch normalerweise die Steroiderhaltungsdosen die Schwere des asthmatischen Krankheitsbildes in etwa widerspiegelt, muß überlegt werden, ob nicht doch bei den Patienten, die nicht genügend reduziert werden konnten, krankheitsspezifische Gegebenheiten vorlagen, die sie von den anderen, gut reduzierbaren Patienten unterschieden. Die Analyse der einzelnen Kollektive ergibt, daß 5 der insgesamt 9 Patienten des Kollektivs 50, die nur wenig reduziert werden konnten (durchschnittliche Reduktion 1,8 mg/d), zur Gruppe der Patienten mit gemischt infektiv - allergischem Asthma bronchiale gehörten und 6 dieser Patienten

eine Steroideinnahmedauer von über 5 Jahren aufwiesen. Die Krankheitsdauer betrug im Mittel 16,5 Jahre. Im Vergleich zu den Kollektiven 80 und 100 läßt sich jedoch keine wesentlich andere Verteilung dieser Parameter erkennen, lediglich das Kollektiv 80 hat eine Krankheitsdauer von durchschnittlich nur 9,5 Jahren, das Kollektiv 100 dagegen weist eine Krankheitsdauer von durchschnittlich 16,1 Jahren auf. Die Analyse der Lungenfunktionswerte zeigte jedoch deutlich, daß die gut reduzierbaren Patienten der Kollektive 80 und 100 einen wesentlich geringeren Grad an Überblähung, sowie bessere dynamische Meßwerte aufwiesen (s. Tab. B), das heißt, die Ausprägung der Obstruktion ist geringer und hat trotz der langen Krankheitsdauer noch nicht zu gröberen anatomischen Veränderungen im Sinne irreversibler Schädigungen geführt. Darüber hinaus läßt die Auswertung der subjektiven Angaben der Patienten über die Symptome Husten und Auswurf den Schluß zu, daß die gut reduzierbaren Patienten eine bessere Hustendynamik mit entsprechender Sekretolyse aufwiesen. Diese Feststellungen lassen den Hinweis zu, daß die Reduzierbarkeit systemisch wirksamer Steroide vom Grad des Emphysems und der Sekretolyse der Patienten abhängig ist, ferner zeigen sie jedoch auch die Grenzen der gesamten Inhalationstherapie mit lokal wirksamen Medikamenten auf, die als Voraussetzung noch adäquate Strömungs- und damit Verteilungsbedingungen in den Atemwegen benötigt, damit das Medikament seine volle Wirkung erzielen kann (McALLEN).

Tab. B

Gegenüberstellung der Durchschnittswerte der Lungenfunktionsparameter der unter verschiedenen Gesichtspunkten zusammengestellten Kollektive

	PEFR (l/min) morgens	PEFR (l/min) abends	FeV_1 (l)	VC (l)	FRC (l)	FRC (l)	VC (l)	FeV_1 (l)	PEFR (l/min) morgens	PEFR (l/min) abends	
Kollektiv 2	203	231	1,33	2,34	4,71	5,37	2,62	1,27	203	245	Kollektiv 50
Kollektiv 3	254	290	1,37	2,85	5,35	5,17	2,56	1,26	225	250	Kollektiv 80
Kollektiv 4	205	247	1,28	2,61	5,14	4,67	2,62	1,46	234	273	Kollektiv 100

Die erhobenen Werte für die Basalsekretion über die gesamte Versuchsdauer von 32 Wochen zeigten in teilweiser Übereinstimmung mit GRABER et al., daß die Ausgangswerte noch innerhalb des angenommenen Normalbereiches (nach SPAETHE et al., OTTO et al.) lagen, lediglich das Kollektiv 4 mit den höchsten Steroidausgangsdosen war deutlich supprimiert. Der zeichnerisch auffallende, statistisch nicht signifikante Abfall der Werte der Kollektive 2 und 3 war tendenziell, wie auch die Kollektive 50, 80 und 100 zeigten, bei allen Patienten vorhanden, was möglicherweise von Bedeutung sein kann. GRABER et al. führten diesen Befund auf die mangelnde ACTH - Sekretion zurück, die nicht nur während der Steroidtherapie (wie von BOLAND and HEADLEY sowie SAYERS beschrieben), sondern auch nach Absetzen der systemisch wirksamen Steroide nachweisbar war. Nach GRABER et al. steigt die ACTH - Sekretion erst nach durchschnittlich 3 bis 4 Monaten an und führt ab dem 5. Monat langsam zu einer Normalisierung der Cortisol - Basalsekretion. Die von GRABER et al. untersuchten Fälle lassen sich jedoch nicht mit dem hier untersuchten Patientengut exakt vergleichen, da sich die hier vorliegende Untersuchung auf ein bestimmtes Krankheitsbild beschränkte. Außerdem sei auf die Befunde von BLACK et al., LANGECKER et al. und PERON et al. hingewiesen, deren experimentelle Befunde neben der verminderten ACTH - Sekretion für eine direkte Beeinflussung der Nebennierenrinden durch Glukokortikoide sprechen. So müssen die vorgelegten Werte vorsichtig so interpretiert werden, daß während der verschiedenen Untersuchungszeiten Schwankungen der sensorischen inputs, sowie der von MYLES beschriebenen bursts und die eingangs erwähnten

multifaktoriellen Einflüsse vorgelegen haben, die diese Unterschiede bei fehlender statistischer Sicherung erklären. Rein hypothetisch - aber doch einer Überlegung wert - wäre die Induktion eines ACTH - releasing - inhibitors durch exogen zugeführte Glukokortikoide, ähnlich wie es für Prolaktin beschrieben wurde, jedoch ist ein solches Inhibitor - System für ACTH bisher nicht bekannt.

Die Erholungsphase setzte in Übereinstimmung mit GRABER et al. bei den Patienten, die ausreichend reduziert werden konnten, mit der 20. Woche ein, wobei als Grenzdosis, oberhalb derer noch mit einer Suppression der HVL - NNR - Achse gerechnet werden muß, etwa 4 mg/d Prednisolon - Äquivalenz angenommen werden muß. Darüber hinaus scheint von nicht geringerer Bedeutung die prozentuale Reduktion von der Ausgangsdosis unabhängig von den Absolutwerten der Ausgangsdosis und der erreichten Enddosis zu sein, um eine verbesserte Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf ACTH zu bewirken, da die Patienten, die prozentual am meisten reduziert werden konnten, am Ende der Untersuchung die beste ACTH - Stimulierbarkeit aufwiesen. So waren die Kollektive 2 und 3 noch nach 32 Wochen gegenüber dem Kontrollkollektiv signifikant geringer ($p \leq 0{,}05$) durch ACTH stimulierbar, während Kollektiv 4 bereits nach 20 Wochen keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe mehr aufwies, obwohl die zu diesem Zeitpunkt erreichte Erhaltungsdosis von durchschnittlich 6,4 mg/d weit über der der Kollektive 2 (2,6 mg/d) und 3 (5,6 mg/d) lag.

Dieses Verhalten legt den Schluß nahe, daß sich das Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrinden - System bei langdauernder Kortikosteroidtherapie entsprechend der Dosis auf einen erhöhten Steroidstoffwechsel einspielt und die Erholung nach Reduktion der systemisch wirksamen Steroide funktionell mehr von der prozentual möglichen Reduktion abhängt als von der absolut entzogenen Menge und der erreichten Enddosis. Für den Kliniker würde dies bedeuten, daß Patienten, die eine relativ gute Reduktion zulassen, auch eine größere Aussicht haben, daß sich das HVL - NNR - System erholt, aber auch daß systemisch wirksame Steroide nicht in allen Fällen total abgesetzt werden können, sondern im Sinne einer Substitutionstherapie weiter gegeben werden müssen bis der oben postulierte erhöhte Steroidstoffwechsel sich eventuell wieder normalisiert. In diesem Zusammenhang kann von Bedeutung sein, daß möglicherweise die Glukokortikoide über einen noch weitgehend unklaren Mechanismus an der Regulation des bronchomotorischen Tonus beteiligt sind.
Die verwendbaren inhalierbaren Steroide, wie Beclomethason-dipropionat, Betamethason-valerat und in dieser Studie Fluocortin Butylester, reichen in ihrer therapeutischen Dosis nicht aus, um eine genügende Substitution zu ermöglichen. Das in der vorliegenden Untersuchung angewandte Fluocortin Butylester wirkt sogar lediglich topisch (WENDT) und könnte die notwendige Substitution selbst bei Dosissteigerung nicht herbeiführen. Wird nun das systemisch wirksame Steroid entzogen, so kommt es bei nicht ausreichender Mobilisierbarkeit der Basalsekretion funktionell zu einer Dysregulation mit entsprechender klinischer Verschlechterung. In diesen Fällen wird ein Ersatz der systemisch wirksamen Steroide durch inhalierbare Wirkstoffe

nicht möglich sein. Eine Erklärung für diesen Mechanismus könnten die Befunde von ROBSON und KILBORN geben, die zeigen konnten, daß Asthmatiker signifikant geringer auf ACTH reagieren als gesunde Vergleichspersonen. Dies würde bedeuten, daß bei Asthmatikern eine Ausgangssituation besteht, die auf eine reduzierte Antwort auch auf körpereigenes ACTH hinweist, ohne daß die Werte des ACTH - Stimulationstests von vornherein pathologisch ausfallen müssen.

Eine weitere Erklärung wäre dadurch möglich, daß es sich bei den schlecht reduzierbaren Patienten um Krankheitsbilder handelt, bei denen nicht IgE sondern IgG_4 als Antikörper die dominierende Rolle spielt und hierbei die Kortikosteroide beim Eingriff in den pathophysiologischen Ablauf keine ausreichende Wirkung entfalten können (WORTMANN; PARISH).

Über die latente oder manifeste Nebennierenrinden - Insuffizienz mit den entsprechenden Konsequenzen hinaus ist für den Kliniker die Einordnung und Behandlung des häufig unter Kortikosteroidentzug zu beobachtenden Entzugssyndroms, das klinisch als Bild des Pseudorheumatismus imponiert, von großer Wichtigkeit. Pathologisch - anatomisch soll diesem Beschwerdekomplex eine perivaskuläre, entzündliche Infiltration zu Grunde liegen (KINDERMANN). Bei schnellem Kortikosteroidentzug, das heißt abrupt oder innerhalb weniger Tage, kann es bei mehr als 50 % der mit Kortikosteroiden behandelten Patienten zu diesen Erscheinungen kommen (KUNKEL et al.; CHLUD). Das Auftreten der Symptome ist zudem abhängig von der Steroidausgangsdosis und der Einnahmedauer.

Auf Grund dieser Erfahrungen wurde in der vorliegenden Untersuchung die Reduktion der systemisch wirksamen Steroide langsam über 3 bis 4 Monate durchgeführt. Trotzdem kam es in 5 Fällen zum Auftreten von Pseudorheumatismus. Die Symptome verschwanden erst, als sich die Cortisol - Basalsekretion und die ACTH - Stimulierbarkeit deutlich verbesserten. Die Beschwerden sind also eindeutig von der Funktion des Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrinden - Systems abhängig, wobei zu betonen ist, daß die Erholung dieses Systems - wie gezeigt werden konnte - erst nach etwa 5 Monaten beginnt und mit einer Normalisierung bei Reduktion unter die Suppressionsschwellendosis erst nach 8 bis 9 Monaten zu rechnen ist. Eine symptomatische Therapie des Pseudorheumatismus ist bisher - mit Ausnahme einer weitergeführten Steroidtherapie - nicht möglich. Die Klinik dieses Kortikosteroidentzugssyndroms ist abhängig von der endogenen Cortisolsynthese. Mit steigender Syntheserate verschwinden die Symptome.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Umstellung bisher mit systemisch wirksamen Steroiden behandelter Asthmatiker auf eine Inhalationstherapie mit lokal wirksamen Steroiden ist von mehreren Faktoren abhängig. Zum einen muß das inhalierbare Steroid in ausreichender Menge und Konzentration den Wirkungsort erreichen können, was von dem Grad der Ventilationsstörung abhängig ist. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Patienten mit dem geringsten Grad an Emphysem und Obstruktion sowie guter Hustendynamik und produktiver Sekretolyse am besten für die inhalative Steroidtherapie geeignet sind.

Zum anderen muß eine ausreichende Reduktion der systemisch wirksamen Steroide von seiten des Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrinden - Systems möglich sein, d.h., es muß trotz der Suppression und eventuell vorliegender sekundärer Nebennierenrinden - Insuffizienz eine ausreichende Mobilisierbarkeit der Funktionsreserven vorhanden sein. Oberhalb einer Erhaltungsdosis von 4 mg/d Prednisolon - Äquivalenz ist mit dem Auftreten einer deutlichen Suppression zu rechnen. Das Ausmaß der Suppression hängt wahrscheinlich neben der Höhe der Erhaltungsdosis auch noch von der Einnahmedauer sowie den spezifischen Gegebenheiten der einzelnen Krankheitsbilder wie Ätiologie des Asthma bronchiale und Charakter der Antikörper ab. Diese Zusammenhänge für das Zustandekommen einer sekundären Nebennierenrinden - Insuffizienz und ihr Einfluß auf die Höhe der möglichen Reduktion konnten jedoch abschließend noch nicht geklärt werden.

Bei ausreichender Reduktion der systemisch wirksamen Steroide setzt die Erholung des Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrinden - Systems nach ungefähr 20 Wochen ein, nach 8 bis 9 Monaten nähern sich die Funktionswerte den Vergleichswerten der nicht mit systemisch wirksamen Steroiden behandelten Asthmatiker. Neben der Reduktion unter die Suppressionsschwellendosis scheint auch die prozentuale Reduzierbarkeit von der Ausgangsdosis unabhängig von deren Absolutwert und der erreichten Enddosis ein Gradmesser für das Ausmaß der Schädigung der Hypophyse und der Nebennierenrinden und somit für deren Erholung von entscheidender Bedeutung zu sein.

6. TABELLEN, ANHANG

Tab. I

Zusammenstellung der individuellen Patientendaten

	Alter	Geschlecht	Dauer der Erkr. (Jahre)	Dauer der Steroid-einnahme (Jahre)	Diagnose	Letzte Steroid-dosierung (mg/d)
B.,H.	50	w.	3	-	inf.-all.	-
S.,I.	41	w.	4	-	all.	-
K.,L.	52	w.	6	-	inf.-all.	-
Z.,W.	57	m.	8	-	inf.-all.	-
R.,E.	35	w.	15	-	inf.-all.	-
J.,J.	55	m.	30	-	all.	-
K.,H.	49	m.	3	-	all.	-
K.,I.	47	w.	22	-	all.	-

	Alter	Geschlecht	Dauer der Erkr. (Jahre)	Dauer der Steroid-einnahme (Jahre)	Diagnose	Letzte Steroid-dosierung (mg/d)
E.,E.	53	w.	20	-	inf.-all.	-
B.,M.	55	w.	2	1	inf.	7,5
B.,L.	63	w.	6	1	inf.-all.	10,0
G.,R.	47	w.	3	0,5	all.	10,0
J.,R.	69	m.	3	1	inf.	5,0
M.,R.	44	w.	1,5	1	inf.-all.	7,5
B.,W.	69	m.	6	2	inf.	5,0
S.,O.	71	m.	22	19	inf.-all.	10,0
B.,M.	42	w.	30	4	all.	10,0
F.,R.	63	m.	4	2,5	inf.	7,5
H.,O.	64	m.	12	4	inf.	7,5
L.,K.	63	w.	40	2	all.	6,25
L.,U.	44	w.	6	1,5	inf.-all.	10,0
M.,W.	62	m.	4	2	inf.-all.	6,25

	Alter	Geschlecht	Dauer der Erkr. (Jahre)	Dauer der Steroid-einnahme (Jahre)	Diagnose	Letzte Steroid-dosierung (mg/d)
S.,E.	54	w.	8	4	all.	5,0
S.,J.	63	w.	8	2	inf.-all.	7,5
S.,W.	68	m.	2,5	1,5	inf.	7,5
B.,E.	62	w.	23	12	all.	6,25
B.,K.	59	m.	35	12	all.	15,0
H.,I.	57	w.	12	8	inf.-all.	10,0
J.,E.	65	m.	8	8	inf.	7,5
K.,H.	44	w.	17	12	all.	6,25
P.,H.	52	w.	8	6	inf.-all.	10,0
R.,H.	60	w.	19	8	all.	5,0
S.,H.	46	m.	20	12	inf.-all.	12,5
S.,E.	60	w.	15	15	inf.-all.	10,0
W.,H.	71	w.	40	12	inf.-all.	5,0
W.,E.	61	w.	32	12	inf.-all.	10,0

Tab. II / 1 - 4

Kortikoidentzug während der Inhalationsbehandlung
mit Fluocortin Butylester
sowie aktuelle Prednisolondosis zum Zeitpunkt der
ACTH - Tests

Unterteilung der Patienten in 4 Dosiskollektive

Kollektiv 1 = Patienten o h n e vorausgegangene Kortikoidtherapie (Kontrollgruppe)

Kollektiv 2 = Patienten mit Langzeiterhaltungsdosen von ≥ 5 ≤ 7,5 mg Prednisolon-Äquivalenz

Kollektiv 3 = Patienten mit Langzeiterhaltungsdosen von ≥ 7,5 ≤ 10,0 mg Prednisolon-Äquivalenz

Kollektiv 4 = Patienten mit Langzeiterhaltungsdosen von ≥ 10,0 mg Prednisolon-Äquivalenz

Tab. II / 1

Kollektiv 1 Kortikoidentzug während der Inhalationsbehandlung mit Fluocortin Butylester sowie aktuelle Prednisolondosis zum Zeitpunkt der ACTH - Tests

	Prednisolon (mg/d)		Δ P	Entzugsdauer (Wo.)	Aktuelle Prednisolondosis bei ACTH-Test			
	Beginn	Ende		/ Behandlungsd. (Wo.)	nach 8	20	26	32 Wochen
B.,H.	0	0	0	- / 38,2	0	0	0	0
E.,E.	0	0	0	- / 29,8	0	0	0	0
J.,J.	0	0	0	- / 34,2	0	0	0	0
K.,L.	0	0	0	- / 37,6	0	0	0	0
K.,I.	0	0	0	- / 32,1	0	0	0	0
K.,H.	0	0	0	- / 33,1	0	0	0	0
R.,E.	0	0	0	- / 30,5	0	0	0	0
S.,I.	0	0	0	- / 30,6	0	0	0	0
Z.,W.	0	0	0	- / 30,8	0	0	0	0

Tab. II / 2

Kollektiv 2 Kortikoidentzug während der Inhalationstherapie mit Fluocortin Butylester sowie aktuelle Prednisolondosis zum Zeitpunkt der ACTH - Tests

	Prednisolon (mg/d)		Δ P	Entzugsdauer (Wo.)	Aktuelle Prednisolondosis bei ACTH - Test			
	Beginn	Ende		/ Behandlungsd. (Wo.)	nach 8	20	26	32 Wochen
B.,E.	6,25	3,75	2,5	3,0 / 34,4	2,5	5,0	5,0	3,75
B.,W.	5,0	0	5,0	24,8 / 29,4	2,5	2,5	2,5	0
J.,R.	5,0	0	5,0	15,0 / 31,1	1,25	1,25	0	0
K.,H.	6,25	2,5	3,75	22,0 / 31,0	2,5	5,0	3,75	2,5
L.,K.	6,25	0	6,25	17,6 / 37,4	2,5	1,25	1,25	0
M.,W.	6,25	1,25	5,0	14,2 / 40,2	3,75	2,5	2,5	1,25
R.,H.	5,0	5,0	0	28,2 / 28,2	3,75	2,5	5,0	5,0
S.,E.	5,0	2,5	2,5	25,7 / 34,4	1,25	2,5	2,5	2,5
W.,H.	5,0	0	5,0	19,2 / 37,2	2,5	1,25	1,25	0
$\bar{x}$	5,56	1,67	3,89	17,7 / 33,7	2,5	2,64	2,64	1,67

Tab. II / 3

Kollektiv 3 Kortikoidentzug während der Inhalationsbehandlung mit Fluocortin Butylester sowie aktuelle Prednisolondosis zum Zeitpunkt der ACTH - Tests

	Prednisolon (mg/d)		Δ P	Entzugsdauer (Wo.)	Aktuelle Prednisolondosis bei ACTH - Test			
	Beginn	Ende		/ Behandlungsdauer (Wo.)	nach 8	20	26	32 Wochen
B.,M.	7,5	7,5	0	- / 28,0	-	7,5	7,5	7,5
F.,R.	7,5	0	7,5	18,8 / 39,7	5,0	3,75	-	0
H.,O.	7,5	10,0	+2,5	- / 27,3	-	5,0	5,0	10,0
J,.E.	7,5	2,5	5,0	7,7 / 21,9	-	5,0	3,75	2,5
M.,R.	7,5	2,5	5,0	11,7 / 28,6	5,0	5,0	5,0	2,5
S.,O.	10,0	8,75	1,25	2,3 / 18,9	-	10,0	10,0	8,75
S.,E.	10,0	6,25	3,75	20,1 / 30,7	15,0	7,5	7,5	6,25
S.,J.	7,5	0	7,5	29,4 / 34,2	3,75	1,25	1,25	0
S.,W.	7,5	2,5	5,0	27,7 / 31,8	3,75	5,0	5,0	2,5
$\bar{x}$	8,06	4,45	3,61	16,8 / 29,0	6,5	5,56	5,63	4,45

Tab. II / 4

Kollektiv 4 Kortikoidentzug während der Inhalationsbehandlung mit Fluocortin Butylester sowie aktuelle Prednisolondosis zum Zeitpunkt der ACTH - Tests

	Prednisolon (mg/d)		Δ P	Entzugsdauer (Wo.)	Aktuelle Prednisolondosis bei ACTH - Test			
	Beginn	Ende		/ Behandlungsd. (Wo.)	nach 8	20	26	32 Wochen
B.,L.	10,0	5,0	5,0	15,0 / 27,8	5,0	6,25	6,25	5,0
B.,M.	10,0	0	10,0	34,7 / 39,3	5,0	2,5	2,5	0
B.,K.	15,0	7,5	7,5	24,7 / 41,3	11,25	10,0	10,0	7,5
G.,R.	10,0	3,75	6,25	27,1 / 36,7	7,5	5,0	5,0	3,75
H.,I.	10,0	8,75	1,25	32,0 / 49,9	6,25	7,5	7,5	8,75
L.,U.	10,0	0	10,0	23,7 / 34,4	5,0	3,75	1,25	0
P.,H.	10,0	1,25	8,75	32,5 / 35,3	7,5	8,75	7,5	1,25
S.,H.	12,5	2,5	10,0	25,4 / 40,6	8,75	7,5	7,5	2,5
W.,E.	10,0	5,0	5,0	22,6 / 32,2	5,0	6,25	6,25	5,0
$\bar{x}$	10,83	3,75	7,08	26,4 / 37,5	6,83	6,39	5,97	3,75

Tab. III / 1 - 3

Kortikoidentzug während der Inhalationsbehandlung mit Fluocortin Butylester
sowie aktuelle Prednisolondosis zum Zeitpunkt der ACTH - Tests

Unterteilung der Patienten in 3 Kollektive nach der Höhe der Reduktion in % der Ausgangsdosis
Kollektiv 50
Kollektiv 80
Kollektiv 100

Tab. III / 1

Kollektiv 50 Kortikoidentzug während der Inhalationsbehandlung mit Fluocortin Butylester sowie aktuelle Prednisolondosis zum Zeitpunkt der ACTH - Tests

	Prednisolon (mg/d)		Δ P	Entzugsdauer (Wo.)	Aktuelle Prednisolondosis bei ACTH - Test			
	Beginn	Ende		/ Behandlungsd. (Wo.)	nach 8	20	26	32 Wochen
B.,M.	7,5	7,5	0	- / 28,0	-	7,5	7,5	7,5
B.,E.	6,25	3,75	2,5	3,0 / 34,4	2,5	5,0	5,0	3,75
H.,O.	7,5	10,0	+2,5	- / 27,3	-	5,0	5,0	10,0
H.,I.	10,0	8,75	1,25	32,0 / 49,9	6,25	7,5	7,5	8,75
R.,H.	5,0	5,0	0	- / 28,2	3,75	2,5	5,0	5,0
S.,E.	5,0	2,5	2,5	25,7 / 34,4	1,25	2,5	2,5	2,5
S.,O.	10,0	8,75	1,25	2,3 / 18,9	-	10,0	10,0	8,75
S.,E.	10,0	6,25	3,75	20,1 / 30,7	15,0	7,5	7,5	6,25
B.,K.	15,0	7,5	7,5	24,7 / 41,3	11,25	10,0	11,25	7,5
$\bar{x}$	8,47	6,67	1,81	12,0 / 32,6	6,67	6,39	6,67	6,67

Tab. III / 2

Kollektiv 80 Kortikoidentzug während der Inhalationsbehandlung mit Fluocortin Butylester sowie aktuelle Prednisolondosis zum Zeitpunkt der ACTH - Tests

	Prednisolon (mg/d)		Δ P	Entzugsdauer (Wo.)	Aktuelle Prednisolondosis bei ACTH - Test			
	Beginn	Ende		/ Behandlungsd. (Wo.)	nach 8	20	26	32 Wochen
K.,H.	6,25	2,5	3,75	22,0 / 31,0	2,5	5,0	3,75	2,5
J.,E.	7,5	2,5	5,0	7,7 / 21,9	-	5,0	3,75	2,5
M.,W.	6,25	1,25	5,0	14,2 / 40,2	3,75	2,5	2,5	1,25
M.,R.	7,5	2,5	5,0	11,7 / 28,6	5,0	5,0	5,0	2,5
S.,W.	7,5	2,5	5,0	27,7 / 31,8	3,75	5,0	5,0	2,5
B.,L.	10,0	5,0	5,0	15,0 / 27,8	5,0	6,25	6,25	5,0
W.,E.	10,0	5,0	5,0	22,6 / 32,2	5,0	6,25	6,25	5,0
G.,R.	10,0	3,75	6,25	27,1 / 36,7	7,5	5,0	5,0	3,75
S.,H.	12,5	2,5	10,0	25,4 / 40,6	8,75	7,5	7,5	2,5
$\bar{x}$	8,61	3,06	5,56	19,3 / 32,3	5,16	5,28	5,0	3,06

Tab. III / 3

Kollektiv 100 Kortikoidentzug während der Inhalationsbehandlung mit Fluocortin Butylester sowie aktuelle Prednisolondosis zum Zeitpunkt der ACTH - Tests

	Prednisolon (mg/d)		ΔP	Entzugsdauer (Wo.)	Aktuelle Prednisolondosis bei ACTH - Tests			
	Beginn	Ende		/ Behandlungsd. (Wo.)	nach 8	20	26	32 Wochen
B.,W.	5,0	0	5,0	24,8 / 29,4	2,5	2,5	2,5	0
J.,R.	5,0	0	5,0	15,0 / 31,1	1,25	1,25	0	0
W.,H.	5,0	0	5,0	19,2 / 37,2	2,5	1,25	1,25	0
B.,M.	10,0	0	10,0	34,7 / 39,3	5,0	2,5	2,5	0
L.,K.	6,25	0	6,25	17,6 / 37,4	2,5	1,25	1,25	0
L.,U.	10,0	0	10,0	23,7 / 34,4	5,0	3,75	1,25	0
P.,H.	10,0	1,25	8,75	32,5 / 35,3	7,5	8,75	7,5	1,25
S.,J.	7,5	0	7,5	29,4 / 34,2	3,75	1,25	1,25	0
F.,R.	7,5	0	7,5	18,8 / 39,7	5,0	3,75	-	0
$\bar{x}$	7,36	0,14	7,22	24,0 / 35,3	3,89	2,92	2,19	0,14

Tab. IV / 1 - 4

Zusammenfassung der Plasma - Cortisol - Werte im Verlauf der Steroidreduktion
Basalwerte und ACTH - Testwerte während der Inhalationsbehandlung mit Fluocortin Butylester

Unterteilung der Patienten in 4 Kollektive unter dem Aspekt der Höhe der Ausgangsdosis
Kollektiv 1
Kollektiv 2
Kollektiv 3
Kollektiv 4

Tab. IV / 1

Kollektiv 1 Zusammenfassung der Plasma - Cortisol - Werte, Basalwerte und ACTH - Testwert
Bestimmung mit kommerziellem RIA (Gammacoat ^{125}J Cortisol RIA - Kit)
Angaben in ug/100ml

	Beginn	4 Wochen	ACTH - Test nach 8 Wochen			12 Wochen	16 Wochen	ACTH - Test nach 20 Wochen			ACTH - Test nach 26 Wochen			ACTH - Test nach 32 Wochen		
			0'	30'	60'			0'	30'	60'	0'	30'	60'	0'	30'	60'
B.,H.	10,00	8,00	6,00	13,00	17,00	5,70	5,00	19,50	30,70	35,49	24,34	36,31	34,55	23,23	39,59	57,69
E.,E.	11,20	25,50	12,00	41,00	42,00	16,00	10,00	14,79	29,51	34,64	9,41	28,56	32,83	11,83	31,38	38,18
J.,J.	15,40	20,50	16,80	35,50	40,00	11,40	15,20	25,27	38,98	48,52	10,96	38,03	47,23	20,85	28,93	41,27
K.,L.	30,00	28,20	23,20	30,00	42,50	24,00	25,20	19,11	41,32	37,05	24,17		49,02	32,73	45,03	52,38
K.,I.	25,80	23,00	25,90	41,00	50,00	24,50	46,00	35,50	51,38	66,20	26,14	48,31		35,43	63,14	65,57
K.,H.	10,00	26,80	10,20	32,00	28,50	16,50	17,00	29,33	43,35	46,03	30,96	47,88	45,48	37,26	55,93	51,75
R.,E.	16,40	18,50	15,00	29,00	36,50	17,20	19,70	17,11	27,95	34,74	18,80			20,37	30,60	35,51
S.,I.	23,10	30,20	21,80	33,00	36,00	25,50	26,00	19,25	30,32	33,82	21,78	32,01	40,33	25,43	33,77	37,56
Z.,W.	28,50	17,00	15,00	31,50	58,00	12,50		20,50	36,05	46,58	12,55			17,90	41,12	49,19
$\bar{x}$	18,93	20,08	16,20	31,78	38,94	17,03	20,51	21,60	36,62	42,56	18,51	38,52	41,47	25,00	41,05	47,68

Tab. IV / 2

Kollektiv 2 Zusammenfassung der Plasma - Cortisol - Werte, Basalwerte und ACTH - Testwerte
Bestimmung mit kommerziellem RIA (Gammacoat ^{125}J Cortisol RIA - Kit)
Angaben in ug/100ml

	Beginn	4 Wochen	ACTH - Test nach 8 Wochen			12 Wochen	16 Wochen	ACTH - Test nach 20 Wochen			ACTH - Test nach 26 Wochen			ACTH - Test nach 32 Wochen		
			0'	30'	60'			0'	30'	60'	0'	30'	60'	0'	30'	60'
B.,E.	3,50	4,30	3,50	6,60	8,20	5,10		2,93	7,21	7,61	5,00	5,20	4,58	5,29	5,91	10,05
B.,W.	4,80	6,40	3,90	9,60	11,50	4,50		24,56	33,03	42,29	33,42	36,67	38,91	24,63	39,83	48,47
J.,R.	13,50	8,00	16,60	24,10		6,10		29,11	38,04	43,63	28,60	42,67	39,10	38,58	51,06	45,30
K.,H.	21,50	23,50	17,90	23,00	29,10	38,00	26,90	14,43	32,40	38,92	19,19	41,16	42,06	11,29	24,43	33,06
L.,K.	19,50	22,00	16,00	18,20	24,00	17,00	16,00	29,76	34,56	39,81	19,69	37,23	42,37	29,13	41,13	36,98
M.,W.	13,70	10,00	10,50	18,70	21,00	9,80	10,00	5,49	19,14	23,15	12,42	23,43	22,45	13,66	18,63	25,07
R.,H.	2,20	6,00	2,70	10,70	8,40	6,90		5,15	10,61	11,40	3,86	6,56	8,30	6,65	7,00	8,99
S.,E.	31,00	16,50	17,20		24,80	14,10		25,79	32,17	22,35	16,78	26,24	39,49	19,10	21,30	27,03
W.,H.	15,00	18,50	7,60	16,00	17,20	10,50	9,60	28,26	48,58	52,12	28,57			28,91	33,19	49,95
$\bar{x}$	13,89	12,80	10,66	15,80	18,03	12,44	15,63	18,39	28,42	31,25	18,61	27,39	29,66	19,69	26,94	31,65

Tab. IV / 3

Kollektiv 3 Zusammenfassung der Plasma - Cortisol - Werte, Basalwerte und ACTH - Testwerte

Bestimmung mit kommerziellem RIA (Gammacoat ^{125}J Cortisol RIA - Kit)

Angaben in ug/100ml

	Beginn	4 Wochen	ACTH - Test nach 8 Wochen			12 Wochen	16 Wochen	ACTH - Test nach 20 Wochen			ACTH - Test nach 26 Wochen			ACTH - Test nach 32 Wochen		
			0'	30'	60'			0'	30'	60'	0'	30'	60'	0'	30'	60'
B.,M.	22,00	25,00						16,36	22,63	24,78	16,38	22,77	29,87	2,96	8,07	9,92
F.,R.	20,20	5,70	3,20	22,80	29,80	11,80	2,40	6,91	14,19	23,92	7,42			10,16	20,71	21,65
H.,O.	13,30	17,20	12,80					13,94	19,02	25,43	15,50	25,02	25,99	21,79	22,80	27,06
J.,E.	27,30	22,80						15,36	25,69	23,13	13,35	27,91	32,33	18,75	29,31	28,57
M.,R.	15,70	11,00	15,00	29,00	32,70	12,20	15,20	25,64	28,41	33,67	12,95	29,45	34,39	18,98	21,76	38,05
S.,O.	5,40	4,40						4,18	8,76	12,18	4,21	8,27	7,40	5,38	10,36	13,49
S.,E.	4,40	2,50	3,20	12,20	17,80	2,90	2,10	1,81	6,51	8,86	2,22	9,39	11,95	7,24	16,09	19,61
S.,J.	26,00	18,00	17,50	30,00	37,00	17,00	2,00	21,40	29,52	26,52	19,62	31,58	34,35	22,91	31,57	32,17
S.,W.	14,00	15,20	6,60	10,50	13,30	6,40	8,40	24,79	34,05	46,93	12,98	24,57	41,46	26,05	35,97	40,47
$\bar{x}$	16,48	13,53	9,72	20,90	26,12	10,06	6,02	14,49	20,98	25,05	11,63	22,37	27,22	14,91	21,85	25,67

Tab. IV / 4

Kollektiv 4 Zusammenfassung der Plasma - Cortisol - Werte, Basalwerte und ACTH - Testwerte
Bestimmung mit kommerziellem RIA (Gammacoat ^{125}J Cortisol RIA - Kit)
Angaben in ug/100ml

	Beginn	4 Wochen	ACTH - Test nach 8 Wochen			12 Wochen	16 Wochen	ACTH - Test nach 20 Wochen			ACTH - Test nach 26 Wochen			ACTH - Test nach 32 Wochen		
			0'	30'	60'			0'	30'	60'	0'	30'	60'	0'	30'	60'
B.,L.	22,00	24,50	15,50	30,00		17,40	26,00	32,10	43,18	40,74	32,17	42,98	40,90	30,71	38,74	41,02
B.,M.	10,80	13,00	11,00	19,20		18,50	11,40	15,76	30,91	36,41	14,90			18,61		31,98
B.,K.	2,50	1,60	4,40	9,00	8,00	3,10	3,30	7,74	17,51	21,52	8,27	16,76	18,78	24,04	29,50	28,39
G.,R.	0,60	2,50	3,20	8,50	7,50	3,60	2,80	24,91	34,33	40,01	15,57	22,33	23,59	12,72	32,18	34,56
H.,I.	4,70	11,00	6,30	21,20	26,00	11,80	6,00	5,20	14,91	18,49	6,88	25,38	24,64	5,27	19,69	26,22
L.,U.	13,80	12,00	20,00	25,10	35,00	13,80		14,45	22,78	25,55	13,39	25,75	25,42	13,98	25,15	33,57
P.,H.	3,00	2,40	14,20	39,50	49,50	2,40	3,30	8,16	31,66	35,25	23,47	43,02	52,27	14,67		29,33
S.,H.	2,60	2,90	2,40	3,70	3,40	3,40	2,70	3,58	7,38	9,69	2,76	6,26	7,92	7,51	13,11	15,50
W.,E.	6,40	9,90	5,90	15,80	16,00	6,90		10,39	20,40	25,66	12,13	32,68	34,96	15,31	36,61	35,43
$\bar{x}$	7,38	8,87	9,21	19,11	20,77	8,99	7,96	13,59	24,78	28,15	14,39	26,92	28,56	15,87	27,85	30,67

Tab. V / 1 - 4

Zusammenfassung der statistisch verwertbaren Einzelwerte, Basalwerte und ACTH - Testwerte Kortikoidentzug während der Inhalationsbehandlung mit Fluocortin Butylester

Unterteilung der Patienten in 4 Dosiskollektive

Kollektiv 1

Kollektiv 2

Kollektiv 3

Kollektiv 4

Tab. V / 1

Kollektiv 1 Zusammenfassung der statistisch verwertbaren Einzelwerte,
Angaben in ug/100 ml, Zeitwirkungsfläche F ohne Maßeinheit

	Beginn	4 Wochen	20 Wochen	26 Wochen	32 Wochen	ACTH - Test nach 20 Wochen			ACTH - Test nach 32 Wochen		
						Δ_2	Δ_{max}	F	Δ_2	Δ_{max}	F
B.,H.	10,00	8,00	19,50	24,34	23,23	15,99	15,99	576	34,36	34,36	1008
E.,E.	11,20	25,50	14,79	9,41	11,83	19,85	19,85	739	26,35	26,35	982
J.,J.	15,40	20,50	25,27	10,96	20,85	23,25	23,25	760	20,42	20,42	549
K.,L.	30,00	28,20	19,11	24,17	32,73	17,94	22,21	935	19,65	19,65	664
K.,I.	25,80	23,00	35,50	26,14	35,43	30,70	30,70	937	30,14	30,14	1283
K.,H.	10,00	26,80	29,33	30,96	37,26	16,70	16,70	671	14,49	18,67	777
R.,E.	16,40	18,50	17,11	18,80	20,37	17,63	17,63	590	15,14	15,14	534
S.,I.	23,10	30,20	19,25	21,78	25,43	14,57	14,57	551	12,13	12,13	432
Z.,W.	28,50	17,00	14,50	12,55	17,90	32,08	32,08	1128	31,29	31,29	1166
$\bar{x}$	18,93	21,96	21,60	19,90	25,00	20,97	21,44	765	22,66	23,13	822

Tab. V / 2

Kollektiv 2 Zusammenfassung der statistisch verwertbaren Einzelwerte,
Angaben in ug/100ml, Zeitwirkungsfläche F ohne Maßeinheit

	Beginn	4 Wochen	20 Wochen	26 Wochen	32 Wochen	ACTH - Test nach 20 Wochen			ACTH - Test nach 32 Wochen		
						Δ_2	Δ_{max}	F	Δ_2	Δ_{max}	F
B.,E.	3,50	4,30	2,93	5,00	5,29	4,68	4,68	199	4,76	4,76	90
B.,W.	4,80	6,40	24,56	33,42	24,63	17,73	17,73	520	23,84	23,84	814
J.,R.	13,50	8,00	29,11	28,60	38,58	14,52	14,52	486	6,72	12,48	475
K.,H.	21,50	23,50	14,43	19,19	11,29	24,49	24,49	906	21,77	21,77	721
L.,K.	19,50	22,00	29,76	19,69	29,13	10,05	10,05	295	7,85	12,00	478
M.,W.	13,70	10,00	5,49	12,42	13,66	17,66	17,66	674	11,41	11,41	320
R.,H.	2,20	6,00	5,15	3,86	6,65	6,65	6,65	258	2,34	2,34	47
S.,E.	31,00	16,50	25,79	16,78	19,10	- 3,44	6,38	140	7,93	7,93	185
W.,H.	15,00	18,50	28,26	28,57	28,91	23,86	23,86	968	21,04	21,04	444
$\bar{x}$	13,86	12,80	18,39	18,61	19,69	12,87	13,96	494	11,96	13,06	397

Tab. V / 3

Kollektiv 3 Zusammenfassung der statistisch verwertbaren Einzelwerte,
Angaben in ug/100 ml, Zeitwirkungsfläche F ohne Maßeinheit

	Beginn	4 Wochen	20 Wochen	26 Wochen	32 Wochen	ACTH – Test nach 20 Wochen			ACTH – Test nach 32 Wochen		
						Δ_2	Δ_{max}	F	Δ_2	Δ_{max}	F
B.,M.	22,00	25,00	16,36	16,38	2,96	8,42	8,42	314	6,96	6,96	258
F.,R.	20,20	5,70	6,91	7,42	10,16	17,01	17,01	474	11,49	11,49	489
H.,O.	13,30	17,20	13,94	15,50	21,79	11,49	11,49	325	5,27	5,27	109
J.,E.	27,30	22,80	15,36	13,35	18,75	7,77	10,33	426	9,82	10,56	464
M.,R.	15,70	11,00	25,64	12,94	18,98	8,03	8,03	204	19,07	19,07	369
S.,O.	5,40	4,40	4,18	4,21	5,38	8,00	8,00	257	8,11	8,11	271
S.,E.	4,40	2,50	1,81	2,22	7,24	7,05	7,05	247	12,37	12,37	451
S.,J.	26,00	18,00	21,40	19,62	22,91	5,12	8,12	320	9,26	9,26	399
S.,W.	14,00	15,20	24,79	12,98	26,05	22,14	22,14	610	14,42	14,42	514
$\bar{x}$	16,48	13,53	14,49	11,63	14,91	10,56	11,18	353	10,75	10,83	369

Tab. V / 4

Kollektiv 4 Zusammenfassung der statistisch verwertbaren Einzelwerte,
Angaben in µg/100ml, Zeitwirkungsfläche F ohne Maßeinheit

	Beginn	4 Wochen	20 Wochen	26 Wochen	32 Wochen	ACTH - Test nach 20 Wochen			ACTH - Test nach 32 Wochen		
						Δ_2	Δ_{max}	F	Δ_2	Δ_{max}	F
B.,L.	22,00	24,50	32,10	32,17	30,71	8,64	11,08	462	10,31	10,31	396
B.,M.	10,80	13,00	15,76	14,90	18,61	20,65	20,65	764	13,37	13,37	602
B.,K.	2,50	1,60	7,74	8,27	24,04	13,78	13,78	500	4,35	5,46	229
G.,R.	0,60	2,50	24,91	15,57	12,72	15,10	15,10	509	21,84	21,84	911
H.,I.	4,70	11,00	5,20	6,88	5,27	13,29	13,29	491	20,95	20,95	747
L.,U.	13,80	12,00	14,45	13,39	13,98	11,10	11,10	416	19,59	19,59	659
P.,H.	3,00	2,40	8,16	23,47	14,67	27,09	27,09	1111	14,66	14,66	660
S.,H.	2,60	2,90	3,58	2,76	7,51	6,11	6,11	206	7,99	7,99	289
W.,E.	6,40	9,90	10,39	12,13	15,31	15,27	15,27	529	20,12	21,30	941
$\bar{x}$	7,38	8,87	13,59	14,39	15,87	14,56	14,83	554	14,80	14,92	604

Tab. VI / 1 - 3

Zusammenfassung der statistisch verwertbaren Einzelwerte, Basalwerte und ACTH - Testwerte Kortikoidentzug während der Inhalationsbehandlung mit Fluocortin Butylester

Unterteilung der Patienten in 3 Kollektive nach der Höhe der Reduktion in % der Ausgangsdosis

Kollektiv 50

Kollektiv 80

Kollektiv 100

Tab. VI / 1

Kollektiv 50 Zusammenfassung der statistisch verwertbaren Einzelwerte,
Angaben in ug/100 ml, Zeitwirkungsfläche F ohne Maßeinheit

	Beginn	4 Wochen	20 Wochen	26 Wochen	32 Wochen	ACTH - Test nach 20 Wochen			ACTH - Test nach 32 Wochen		
						Δ_2	Δ_{max}	F	Δ_2	Δ_{max}	F
B.,M.	22,00	25,00	16,36	16,28	2,96	8,42	8,42	314	6,96	6,96	258
B.,E.	3,50	4,30	2,93	5,00	5,29	4,68	4,68	199	4,76	4,76	90
H.,O.	13,30	17,20	13,94	15,50	21,79	11,49	11,49	325	5,27	5,27	109
H.,I.	4,70	11,00	5,20	6,88	5,27	13,29	13,29	491	20,95	20,95	747
R.,H.	2,20	6,00	5,15	3,86	6,65	6,25	6,25	258	2,34	2,34	47
S.,E.	31,00	16,50	25,79	16,78	19,10	-3,44	6,38	140	7,93	7,93	185
S.,O.	5,40	4,40	4,18	4,21	5,38	8,00	8,00	257	8,11	8,11	271
S.,E.	4,40	2,50	1,81	2,22	7,42	7,05	7,05	247	12,37	12,37	451
B.,K.	2,50	1,60	7,74	8,27	24,04	13,78	13,78	500	4,35	5,46	229
$\bar{x}$	9,89	9,83	9,23	8,78	10,86	7,72	8,82	303	8,12	8,24	265

Tab. VI / 2

Kollektiv 80 Zusammenfassung der statistisch verwertbaren Einzelwerte,
Angaben in ug/100 ml, Zeitwirkungsfläche F ohne Maßeinheit

	Beginn	4 Wochen	20 Wochen	26 Wochen	32 Wochen	ACTH – Test nach 20 Wochen			ACTH – Test nach 32 Wochen		
						Δ_2	Δ_{max}	F	Δ_2	Δ_{max}	F
K.,H.	21,50	23,50	14,43	19,19	11,29	24,49	24,49	906	21,77	21,77	721
J.,E.	27,30	22,80	15,36	13,35	18,75	7,77	10,35	426	9,82	10,56	464
M.,W.	13,70	10,00	5,49	12,42	13,66	17,66	17,66	674	11,41	11,41	320
M.,R.	15,70	11,00	25,64	12,95	18,98	8,03	8,03	204	19,07	19,07	369
S.,W.	14,00	15,20	24,79	12,98	26,05	22,14	22,14	610	14,42	14,42	514
B.,L.	22,00	24,50	32,10	32,17	30,71	8,64	11,08	462	10,31	10,31	396
W.,E.	6,40	9,90	10,39	12,13	15,31	15,27	15,27	529	20,12	21,30	941
G.,R.	0,60	2,50	24,91	15,57	12,72	15,10	15,10	509	21,84	21,84	911
S.,H.	2,60	2,90	3,58	2,76	7,51	6,11	6,11	206	7,99	7,99	289
$\bar{x}$	13,76	13,59	17,41	14,84	17,22	13,91	14,47	503	15,19	15,41	547

Tab. VI / 3

Kollektiv 100 Zusammenfassung der statistisch verwertbaren Einzelwerte,
Angaben in ug/100 ml, Zeitwirkungsfläche F ohne Maßangabe

	Beginn	4 Wochen	20 Wochen	26 Wochen	32 Wochen	ACTH - Test nach 20 Wochen			ACTH - Test nach 32 Wochen		
						Δ_2	Δ_{max}	F	Δ_2	Δ_{max}	F
B.,W.	4,80	6,40	24,56	33,42	24,63	17,73	17,73	520	23,84	23,84	814
J.,R.	13,50	8,00	29,11	28,60	38,58	14,52	14,52	486	6,72	12,48	475
W.,H.	15,00	18,50	28,26	28,57	28,91	23,86	23,86	968	21,04	21,04	444
B.,M.	10,80	13,00	15,76	14,90	18,61	20,65	20,65	764	13,37	13,37	602
L.,K.	19,50	22,00	29,76	19,69	29,13	10,05	10,05	295	7,85	12,00	478
L.,U.	13,80	12,00	14,45	13,39	13,98	11,10	11,10	416	19,59	19,59	659
P.,H.	3,00	2,40	8,16	23,47	14,67	27,09	27,09	1111	14,66	14,66	660
S.,J.	26,00	18,00	21,40	19,62	22,91	5,12	8,12	320	9,26	9,26	399
F.,R.	20,20	5,70	6,91	7,42	10,16	17,01	17,01	474	11,49	11,49	489
$\bar{x}$	14,07	11,78	19,82	21,01	22,40	16,35	16,68	585	14,20	15,30	558

Tab. VII / 1 - 4

Beurteilung der ACTH - Stimulationskurztests,
Plasma - Cortisol - Werte nach 0,25 mg SYNACTHEN i.m.
Unterteilung der Patienten in 4 Dosiskollektive
Kollektiv 1
Kollektiv 2
Kollektiv 3
Kollektiv 4

Basalwert	max	abs.Max.Wert	Beurteilung
> 7	> 10	> 20	normal
> 7	< 7	> 20	subnormal
> 7	> 10	< 20	subnormal
< 7	> 10	> 20	subnormal
> 7	< 10	< 20	pathologisch
< 7	> 10	< 20	pathologisch
< 7	< 10	< 20	pathologisch

Angaben in ug/100 ml

Bei Basalwerten von mehr als 13 ug/100 ml und absoluten Maximalwerten von mehr als 20 ug/100 ml genügte auch ein Anstieg um mehr als 7 ug/100 ml für die Beurteilung "normal".

(nach BETHGE et al.)

Tab. VII / 1

Kollektiv 1 Beurteilung der ACTH - Stimulationskurztests,
Plasma - Cortisol - Werte nach 0,25 mg SYNACTHEN i.m.
n = normal s.n. = subnormal p = pathologisch

	1. ACTH - Test nach 8 Wochen	2. ACTH - Test nach 20 Wochen	3. ACTH - Test nach 26 Wochen	4. ACTH - Test nach 32 Wochen
B.,H.	p	n	n	n
E.,E.	n	n	n	n
J.,J.	n	n	n	n
K.,L.	n	n	n	n
K.,I.	n	n	n	n
K.,H.	n	n	n	n
R.,E.	n	n	-	n
S.,I.	n	n	n	n
Z.,W.	n	n	-	n

Tab. VII / 2

Kollektiv 2 Beurteilung der ACTH - Stimulationskurztests,
Plasma - Cortisol - Werte nach o,25 mg SYNACTHEN i.m.
n = normal s.n. = subnormal p = pathologisch

	1. ACTH - Test nach 8 Wochen	2. ACTH - Test nach 20 Wochen	3. ACTH - Test nach 26 Wochen	4. ACTH - Test nach 32 Wochen
B.,E.	p	p	p	p
B.,W.	p	n	s.n.	n
J.,R.	n	n	n	n
K.,H.	n	n	n	n
L.,K.	n	n	n	n
M.,W.	n	s.n.	n	n
R.,H.	p	p	p	p
S.,E.	n	s.n.	n	n
W.,H.	p	n	-	n

Tab. VII / 3

Kollektiv 3 Beurteilung der ACTH - Stimulationskurztests,
Plasma - Cortisol - Werte nach 0,25 mg SYNACTHEN i.m.
n = normal s.n. = subnormal p = pathologisch

	1. ACTH - Test nach 8 Wochen	2. ACTH - Test nach 20 Wochen	3. ACTH - Test nach 26 Wochen	4. ACTH - Test nach 32 Wochen
B.,M.	-	n	n	p
F.,R.	s.n.	s.n.	-	n
H.,O.	-	n	n	n
J.,E.	-	n	n	n
M.,R.	n	n	n	n
S.,O.	-	p	p	p
S.,E.	p	p	p	s.n.
S.,J.	n	n	n	n
S.,W.	p	n	n	n

Tab. VII / 4

Kollektiv 4 Beurteilung der ACTH - Stimulationskurztests,
Plasma - Cortisol - Werte nach 0,25 mg SYNACTHEN i.m.
n = normal s.n. = subnormal p = pathologisch

	1. ACTH - Test nach 8 Wochen	2. ACTH - Test nach 20 Wochen	3. ACTH - Test nach 26 Wochen	4. ACTH - Test nach 32 Wochen
B.,L.	n	n	n	n
B.,M.	s.n.	n	-	n
B.,K.	p	n	s.n.	s.n.
G.,R.	p	n	n	n
H.,I.	s.n.	p	s.n.	s.n.
L.,U.	n	n	n	n
P.,H.	n	n	n	n
S.,H.	p	p	p	p
W.,E.	p	n	n	n

Tab. VIII / 1 - 4

Maximaler Anstieg des Plasma - Cortisol - Spiegels während der ACTH - Stimulationstests, Fläche über dem Basalwert sowie aktuelle Prednisolondosis zum Zeitpunkt der ACTH - Tests

Unterteilung der Patienten in 4 Dosiskollektive

Kollektiv 1

Kollektiv 2

Kollektiv 3

Kollektiv 4

Tab. VIII / 1

Kollektiv 1 Maximaler Anstieg des Plasma - Cortisol - Spiegels, Fläche über dem Basalwert (F) sowie aktuelle Prednisolondosis (a.P.)
Angaben in mg/d, ug/100 ml, F ohne Maßeinheit

	1. ACTH - Test nach 8 Wochen			2. ACTH - Test nach 20 Wochen			3. ACTH - Test nach 26 Wochen			4. ACTH - Test nach 32 Wochen		
	a.P.	Δ_{max}	F	a.P.	Δ_{max}	F	a.P.	Δ_{max}	F	a.P.	Δ_{max}	F
B.,H.	-	11,00	375	-	15,99	576	-	11,97	512	-	34,36	1008
E.,E.	-	30,00	1320	-	19,85	739	-	23,42	926	-	26,35	982
J.,J.	-	23,20	909	-	23,25	760	-	36,27	1356	-	20,42	549
K.,L.	-	19,30	494	-	22,21	935	-	24,85	1118	-	19,65	664
K.,I.	-	24,10	815	-	30,70	937	-	22,17		-	30,14	1283
K.,H.	-	18,30	929	-	16,70	671	-	16,92	725	-	18,67	777
R.,E.	-	21,50	743	-	17,63	590	-			-	15,14	534
S.,I.	-	14,20	549	-	14,57	551	-	18,55	585	-	12,13	432
Z.,W.	-	43,00	1140	-	32,08	1128	-			-	31,29	1166

Tab. VIII / 2

Kollektiv 2 Maximaler Anstieg des Plasma - Cortisol - Spiegels, Fläche über dem Basalwert (F) sowie aktuelle Prednisolondosis (a.P.)
Angaben in mg/d, ug/100ml, F ohne Maßeinheit

	1. ACTH - Test nach 8 Wochen			2. ACTH - Test nach 20 Wochen			3. ACTH - Test nach 26 Wochen			4. ACTH - Test nach 32 Wochen		
	a.P.	Δ_{max}	F	a.P.	Δ_{max}	F	a.P.	Δ_{max}	F	a.P.	Δ_{max}	F
B.,E.	2,5	4,70	164	5,0	4,68	199	5,0	-0,42	-0,3	3,75	4,76	90
B.,W.	2,5	7,60	285	2,5	17,73	520	2,5	5,49	180	C	23,84	814
J.,R.	1,25	7,50	338	1,25	14,52	486	0	14,07	580	0	12,48	475
K.,H.	2,5	11,20	321	5,0	24,49	906	3,75	22,87	1002	2,5	21,77	721
L.,K.	2,5	8,00	186	1,25	10,05	295	1,25	22,68	866	0	12,00	478
M.,W.	3,75	10,50	404	2,5	17,66	674	2,5	11,01	481	1,25	11,41	320
R.,H.	3,75	7,50	311	2,5	6,25	258	5,0	4,44	148	5,0	2,34	47
S.,E.	1,25	7,60	342	2,5	6,38	140	2,5	22,71	624	2,5	7,93	185
W.,H.	2,5	9,60	396	1,25	23,86	968	1,25			0	21,04	444

Tab. VIII / 3

Kollektiv 3 Maximaler Anstieg des Plasma - Cortisol - Spiegels, Fläche über dem Basalwert (F) sowie aktuelle Prednisolondosis (a.P.)
Angaben in mg/d, ug/100ml, F ohne Maßeinheit

	1. ACTH - Test nach 8 Wochen			2. ACTH - Test nach 20 Wochen			3. ACTH - Test nach 26 Wochen			4. ACTH - Test nach 32 Wochen		
	a.P.	Δ_{max}	F	a.P.	Δ_{max}	F	a.P.	Δ_{max}	F	a.P.	Δ_{max}	F
B.,M.	-			7,5	8,24	314	7,5	13,49	394	7,5	6,96	258
F.,R.	5,0	26,60	987	3,75	17,01	474	-			0	11,49	489
H.,O.	-			5,0	11,49	325	5,0	10,49	443	10,0	5,27	109
J.,E.	-			5,0	10,33	426	3,75	18,98	722	2,5	10,56	464
M.,R.	5,0	17,70	686	5,0	8,03	204	5,0	21,44	817	3,75	19,07	369
S.,O.	-			10,0	8,00	257	10,0	4,06	170	8,75	8,11	271
S.,E.	15,0	14,60	489	7,5	7,05	247	7,5	9,73	361	6,25	12,37	451
S.,J.	3,75	19,50	668	1,25	8,12	320	1,25	14,73	580	0	9,26	399
S.,W.	3,75	6,70	218	5,0	22,14	610	5,0	28,48	775	2,5	14,42	514

Tab. VIII / 4

Kollektiv 4 Maximaler Anstieg des Plasma - Cortisol - Spiegels, Fläche über dem Basalwert (F) sowie aktuelle Prednisolondosis (a.P.)
Angaben in mg/d, ug/100ml, F ohne Maßeinheit

	1. ACTH - Test nach 8 Wochen			2. ACTH - Test nach 20 Wochen			3. ACTH - Test nach 26 Wochen			4. ACTH - Test nach 32 Wochen		
	a.P.	Δ_{max}	F	a.P.	Δ_{max}	F	a.P.	Δ_{max}	F	a.P.	Δ_{max}	F
B.,L.	5,0	14,50	653	6,25	11,08	462	6,25	10,81	455	5,0	10,31	396
B.,M.	5,0	8,20		2,5	20,65	764	2,5			0	13,37	602
B.,K.	11,25	4,60	192	10,0	13,78	500	10,0	10,51	412	7,5	5,46	229
G.,R.	7,5	5,30	224	5,0	15,10	509	5,0	8,02	323	3,75	21,84	911
H.,I.	6,25	19,70	743	7,5	13,29	491	7,5	18,50	821	8,75	20,95	747
L.,U.	5,0	15,00	378	3,75	11,10	416	1,25	12,36	551	0	19,59	659
P.,H.	7,5	35,30	1289	8,75	27,09	1111	7,5	28,80	1019	1,25	14,66	660
S.,H.	8,75	1,30	54	7,5	5,16	206	7,5	6,11	182	2,5	7,99	289
W.,E.	5,0	10,10	449	6,25	15,27	529	6,25	22,83	959	5,0	21,30	941

7. LITERATURVERZEICHNIS

ALLANDER E. Adrenocortical functions in patients on long - term corticosteroid treatment In: Acta Rheum. Scand. 15, 185 (1969)

ARORA N.S., MAHER - LOUGHNAN G.P. The substitution of betamethason valerate for systemic steroids in chronic asthmatics In: Postgrad. Med. Journ. 50 Suppl. 4, 20 (1974)

BENNET W.A. Histopathological alterations of adrenal and anterior pituitary glands in patients treated with cortisone In: Jour. Bone Joint Surg. (Amer.) 36 A, 867 (1954)

BETHGE H., WIEGELMANN, ZIMMERMANN H. Nebennierenrinden - Funktion unter Depot - Corticoiden In: Dt. Med. Wschr. 97, 650 (1972)

BETHGE H. Die steroidinduzierte Nebennierenrinden - Unterfunktion In: Klin. Wschr. 48, 317 (1970)

BETHGE H. Alternierende Corticoidtherapie In: Dt. Med. Wschr. 96, 1254 (1971)

BLACK W.L., CRAMPTON R.S., VERDESCA A.S., NEDELJKOVIC R.I., HILTON J.G. Inhibitory effects of hydrocortisone and analogues on adrenocortical secretion in dogs In: Amer. Jour. Physiol. 201, 1057 (1961)

BOLAND E.W., HEADLEY N. Effects of cortisone acetate on rheumatoid arthritis In: Jour. Amer. Med. Ass. 141, 301 (1949)

BROWN H.M., STOREY G., GEORGE W.H.S.
Beclomethasone dipropionate : a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma In: Brit. Med. Jour. 1, 585 (1972)

BUISSERET P.D. Effects of beclomethasone dipropionate on the diurnal variations in plasma cortisol level In: Acta allergol. 28, 126 (1973)

CAMERON S.J., COOPER E., CROMPTON G.K., HOARE M., GRANT I.W. Substitution of beclomethasone aerosol for oral prednisolone in the treatment of chronic asthma In: Brit. Med. Jour. 4, 205 (1973)

CARREON G.G., CANARY J.J., MEYER R.I., KYLE L.H.
Adrenocortical function after long - term corticoid therapy In: Jour. Lab. Clin. Med. 56, 235 (1960)

CHATTERJEE S.S., ROSS A.E., CARROL M.B., HARRIS D., BUTLER A.G. Respiratory function in asthmatic patients using beclomethasone dipropionate administered by pressurized aerosol In: Curr. Med. Res. Opin. 1, 173 (1972)

CHLUD K. Symptomatisch wirksame Antirheumatika in der Therapie entzündlicher Gelenkerkrankungen unter Berücksichtigung des Cortison - Entzugs - Syndroms In: Krankenhausarzt 49, 339 (1976)

CHRISTY N.P., WALLACE E.Z., JAILER J.W.
Comparative effects of prednisone and of cortisone in suppressing response of adrenal cortex to exogenous adrenocorticotropin In: Jour. Clin. Endocrin. 16, 1059 (1956)

DEBELIC M., VIRCHOW C. Inhalative Kortikoidbehandlung mit Beclomethasondipropionat bei Asthma bronchiale In: Prax. Pneumol. 28, 1092 (1974)

EIK-NES K., SANDBERG A.A., NELSON D.H., TYLER F.H., SAMUELS L.T. Changes in plasma - levels of 17 - hydroxycorticosteroids during the intravenous administration of ACTH. A test of adrenocortical capacity in the human. In: Jour. Clin. Inv. 33, 1502 (1954)

ERIKSON N.E., LINDGREN S., LINDHOLM N. Long - term treatment of steroid dependant asthmatic patients with beclomethasone dipropionate In: Allergol. Immunopath. 2, 77 (1975)

FRIEDMAN M., FREARS J., CROWLEY M.F. The effect of betamethasone valerate inhalation on the hypothalamic - pituitary - adrenal - axis of normal adults In: Postgrad. Med. Jour. 50 Suppl. 4, 11 (1974)

GRABER A.L., NEY R.L., NICHOLSON W.E., ISLAND D.P., LIDDLE G.W. Natural history of pituitary - adrenal recovery following long - term suppression with corticosteroids In: Jour. Clin. Endocrin. 25, 11 (1965)

GRABNER W. Kortikoid - Langzeitbehandlung In: Fortschr. d. Med. 12, 517 (1973)

HARRIS D.M., MARTIN L.E., HARRISON C., JACK D. The effect of intra - nasal beclomethasone dipropionate on adrenal function In: Clin. Allergy 4, 291 (1974)

HOLUB D.A., JAILER J.W., KITAY J.I., FRANZ A.G. Direct and indirect estimation of pituitary adreno-corticotropin reserves in man following adrenal steroid therapy In: Jour. Clin. Endocrin. 19, 1540 (1959)

JAMES V.H.T., FRASER R., LANDON J. Plasma steroid assays in the investigation of endocrine function In: Proc. 2nd Int. Congr. Horm. Steroids 1966 Excerpta Med. Int. Congr. Ser. No. 132, 383

KINDERMANN G. Zum Kortikoid - Entzugssyndrom
In: Med. Klin. 62, 1623 (1967)

KUNKEL G., STAUD R.D., RUDOLPH R., STOCK U., KERSTEN R. Langzeitbehandlung mit Beclomethason-dipropionat bei der steroidabhängigen chronisch - reversiblen Atemwegsobstruktion
In: Atemwegs- und Lungenkrankheiten (1975)

KUNKEL G.
European Congress of Alergology and Immunology
London 1974

KUNKEL G., RUDOLPH R., STAUD R.D., STOCK U.
Treatment of steroid dependant chronic obstructive airway disease with fluocortin butylester by inhalation
In: Proc. World Congress of Asthma, Bronchitis and Conditions Allied 1976

KUZEMKO J.A., BEDFORDS S., WILSON L., WALKER S.R.
A comparison of betamethasone valerate aerosol and sodium chromoglycate in children with reversible airway obstruction In: Postgrad. Med. Jour. 50 Suppl. 4, 53 (1974)

KYLE L.H., MEYER R.J., CANARY J.J.
Mechanism of adrenal atrophy in Cushing`s syndrome due to adrenal tumor In: New Engl. Jour. Med. 257, 57 (1957)

LANGECKER H., LURIE R. Die Hemmung der Cortico-tropinsekretion durch Steroide
In: Acta Endocrin. 25, 54 (1957)

McALLEN M.K. Which patients respond to steroid aerosols ?
In: Postgrad. Med. Jour. 50 Suppl. 4, 60 (1974)

MEAKIN J.W., TANTONGIO M.S., CRABBE J., BAYLES T., NELSON D.H. Pituitary - adrenal function following long - term steroid therapy In: Amer. Jour. Med. 29, 459 (1960)

MESSERLI C., STUDER H., SCHERRER M.
Systemic side effects of beclomethasone dipropionate aerosols (Becotide, Aldecine, Sanasthmyl) in otherwise non - steroid - treated asthmatic patients
In: Pneumonology 153, 29 (1975)

MYGIND N. Beclomethasone dipropionate aerosol effect on the adrenals in normal persons
In: Acta Allergol. 28, 2 (1973)

MYLES A.B. Corticoid and ACTH - treatment
Edward Arnold Publishers p. 22 (1974)

OTTO H., MINNEKER C., SPAETHE R.
Synacthen - Kurztest zur Beurteilung der Nebennierenrinden - Funktion In: Dt. Med. Wschr. 91, 934 (1966)

PARISH W.E. Short term anaphylactic IgG - antibodies in human sera In: Lancet II, 591 (1970)

PERON F.G., MONCLOA F., DORFMAN R.J.
Studies on the possible inhibitory effect of corticosterone on corticosteroid genesis at the adrenal level in the rat In: Endocrin. 67, 379 (1960)

ROBSON A.O., KILBORN J.A. Studies of adrenocortical function in continous asthma
In: Thorax 20, 93 (1965)

SAYERS G. The adrenal cortex and homeostasis
In: Physiol. Rev. 30, 241 (1950)

SHABOURY A.H., WILLIAMS D.A.
Betamethasone valerate aerosol in asthmatic patients receiving long - term oral steroid therapy : a double - blind controlled trial and follow-up of patients for 20 months In: Postgrad. Med. Jour. 50 Suppl. 4, 15 (1974)

SPAETHE R., MINNEKER C., OTTO H.
Beurteilung der Nebennierenrinden - Funktion unter Glukokortikoidbehandlung mit Hilfe des Synacthen - Kurztests In: Dt. Med. Wschr. 91, 1483 (1966)

SPARKES C.G. Plasma cortisol levels in normal subjects after inhaled corticosteroids
In: Postgrad. Med. Jour. 50 Suppl. 4, 9 (1974)

STAUB J.J., RATCLIFFE R. Die ACTH - Bestimmung und ihre klinische Anwendung
In: Therap. Umschau 29, 523 (1972)

STAUD R.D., KUNKEL G., RUDOLPH R., STOCK U.
Beclomethasone dipropionate in the treatment of steroid dependant obstructive airway disease with special reference to blood cortisol
In: Fol. Allergol. et Immunolog. Clin. 3, 247 (1975)

WEBER C. Über den Synacthen - Kurztest
In: Praxis 27, 861 (1969)

WENDT H. unveröffentlicht

WESTON M.N.M. Beclomethasone dipropionate inhaler and adrenal function in steroid dependant asthmatics
In: Curr. Ther. Suppl. 4 (1974)

WILLIAMS H.O., MAHER - LOUGHNAN G.P.
Betamethasone valerate aerosol in asthmatics previously requiring long - term systemic steroids
In: Postgrad. Med. Jour. 50 Suppl. 4 20 (1974)

WITTERMANN E.R., REHBINDER D., ALDAG U.
Laboruntersuchungen bei Störungen der NNR - Funktion
Schriftenreihe Bioscientia Heft 4

WORTMANN F. Neuere Ergebnisse über zelluläre und humorale Veränderungen bei der allergischen Sensibilisierung und der spezifischen Desensibilisierung
In: Allergie und Immunol. 22, 25 (1976)

DANK

Die vorliegende Arbeit wurde von August 1975 bis Februar 1977 in der Abteilung für Klinische Immunologie und Asthma - Poliklinik im Rudolf - Virchow - Krankenhaus der Freien Universität Berlin angefertigt.

Herrn Prof.Dr. Gert Kunkel danke ich sehr für die Überlassung des Themas und für seine äußerst großzügige und jederzeit bereitwillig gewährte Unterstützung in praktischen und theoretischen Fragen.

Herrn Dr. H. Wiemann bin ich ebenfalls zu großem Dank für seine freundliche und tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung verpflichtet.

Weiterhin möchte ich den Mitarbeitern der Asthma - Poliklinik für ihre große Hilfe bei den Untersuchungen danken, sowie Herrn Dr. K. Lübke und Frau I. Keiler von der SCHERING AG für die freundliche Durchführung der radioimmunologischen Bestimmungen.

LEBENSLAUF

Am 18. Dezember 1952 wurde ich als erstes Kind der Eheleute Otto Meister und Hildegard Meister geb. Diel in Bad Homburg v.d.H. geboren.
Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Hölderlin - Schule in Bad Homburg und wechselte dann auf das Kaiserin - Friedrich - Gymnasium in Bad Homburg, das ich im Juni 1971 mit dem Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife verließ.
Im Wintersemester 1971 begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich im August 1972 das Vorphysikum und im Oktober 1973 das Physikum nach der Alten Bestallungsordnung. Ab Wintersemester 1973 studierte ich nach der Neuen Approbationsordnung und bestand den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im August 1974, den Zweiten Abschnitt im August 1976 und nach Ableisten des Praktischen Jahres im Klinikum Steglitz der FU den Dritten Abschnitt im Oktober 1977.